

Interactions

Collyres: prudence avec les β -bloquants

Ralitza Gauthier, Lucie Perriard, Philippe Laurent, Olivier Bugnon, Jérôme Berger

Les collyres sont partiellement absorbés au niveau systémique. Ils peuvent donc entraîner des effets indésirables systémiques et/ou des interactions médicamenteuses, en particulier les collyres à base de β -bloquants. Une application correcte permet de réduire notablement les risques.

Du point de vue pharmacologique, l'œil est considéré comme une unité autonome. Cependant, les effets indésirables (EI) des collyres peuvent être systémiques et des interactions (IA) sont à envisager avec des traitements pris par voie orale [1].

Interactions au niveau de l'œil

Les processus métaboliques dans l'œil se déroulent avant tout au niveau de l'épithélium et l'endothélium de la cornée, du corps ciliaire et de la rétine. Les principaux systèmes enzymatiques de l'œil sont les estérases, les hydroxylases et, dans une moindre mesure, les cytochromes P450 [2]. La faible expression du système CYP réduit le risque d'interactions pharmacocinétiques intra-oculaires [3].

Plusieurs études mentionnent plutôt des interactions pharmacocinétiques au niveau des transporteurs impliqués dans l'absorption des principes actifs [2]. Pour les éviter, il faut respecter un intervalle d'au moins cinq minutes entre l'instillation de chaque collyre. Si plusieurs formes



En conditions optimales, la cornée absorbe seulement 1 à 10% de la substance active appliquée.

galéniques sont à administrer, il est préférable d'instiller d'abord les collyres sous forme de solution, puis les suspensions et finalement les gels et les pommades [1].

Interactions systémiques

L'instillation d'une goutte de collyre représente un volume dépassant celui de la rivière lacrymale (volume du film lacrymal). En conditions optimales, la cornée absorbe seulement 1 à 10% de la substance active appliquée. Le volume excédentaire, qui contient parfois plus de 90% de la dose administrée, est donc excrété via le dispositif de drainage de l'œil. Il peut potentiellement passer rapide-

ment dans les voies naso-lacrymales, ce qui engendre un passage direct du principe actif dans les vaisseaux sanguins de la muqueuse nasale, puis dans la circulation générale, sans effet de premier passage hépatique [1, 4, 5].

L'absorption systémique des collyres sans effet de premier passage hépatique est donc associée à un risque d'IA systémiques et devrait être prise en considération lors de l'association avec d'autres médicaments [2, 4]. Ces IA peuvent être de nature pharmacocinétique (en diminuant ou en augmentant l'élimination d'autres médicaments) ou pharmacodynamique (en diminuant ou augmentant l'effet d'autres médicaments).

L'essentiel à savoir

- Les collyres sont partiellement absorbés au niveau systémique et peuvent entraîner des effets indésirables systémiques et/ou des interactions avec d'autres médicaments.
- Les collyres à base de β -bloquants présentent le plus de risques d'effets indésirables systémiques et d'interactions.
- Expliquer la manière correcte d'appliquer les gouttes ophtalmiques peut réduire notablement les effets indésirables systémiques, ainsi que le risque d'interactions médicamenteuses, garantissant ainsi une efficacité optimale.

Tableau 1: Exemples de quantités de principes actifs dans des flacons de collyre en comparaison des doses journalières maximales des mêmes principes actifs per os chez l'adulte.

Classe	Principe actif	Quantité de principe actif dans un flacon de collyre	Dose journalière maximale du même principe actif per os chez l'adulte
Antibiotiques	moxifloxacine	25 mg	400 mg
AINS	indométacine	5 mg	75 mg
Antihistaminique	kétotifène	1.25 mg	2 mg

8 Certains moteurs de recherche qui se consacrent spécifiquement aux interactions, comme par exemple Lexicomp® (payant), Thériaque® (libre d'accès, sur inscription) et Compendium.ch® (libre d'accès), prennent en compte les IA concernant les traitements ophtalmiques en permettant une prise en compte de la voie d'administration.

Quelle est la pertinence clinique de ces interactions?

Pour la plupart des classes thérapeutiques utilisées dans les collyres, les IA pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne sont que peu pertinentes. Pour les anti-infectieux, corticoïdes et les AINS par exemple, aucune IA n'est rapportée dans la littérature [5, 6]. Le risque d'IA est d'autant moins marqué que la durée d'utilisation est courte et la dose administrée faible [4, 5]. Chez l'adulte, la quantité de principe actif contenue dans un flacon entier de collyre ophtalmique contenant

Une administration correcte diminue les risques

Afin de limiter le risque d'IA et d'EIS des collyres, quelques conseils peuvent être donnés quant à la technique d'application des collyres ophtalmiques. L'administration correcte permet d'augmenter la durée de contact nécessaire et d'améliorer la pénétration du principe actif dans la cornée [1]. Il est intéressant de noter que plus de 37% des patients instillent plus d'une goutte par application et augmentent ainsi inutilement le risque d'IA et d'EIS. Il est donc pertinent de demander au patient de montrer comment il applique son traitement ophtalmique local et de rectifier son geste, si nécessaire.

Voici par exemple un mode d'application approprié:

- Saisir la paupière inférieure sous les cils et l'écarter de façon à ce qu'elle forme une poche.
- Placer le flacon de collyre sur l'arrête nasale et diriger le regard vers le haut, en direction du flacon.
- Instiller une seule goutte, sans que la pointe compte-goutte entre en contact avec l'œil, les cils ou la paupière.
- Attendre quelques secondes, puis relâcher la paupière inférieure et fermer les yeux pendant une à deux minutes.
- Appuyer en même temps sur l'angle médian de l'œil pour obstruer le canal lacrymal. Ce geste permet d'atténuer le passage direct du principe actif dans la circulation sanguine.

Tableau 2: Effets indésirables systémiques fréquents des β -bloquants administrés au niveau oculaire.

Classe	β -bloquant	Spécialités	Réduction de la PIO*	Contre-indications	Effet indésirable systémique
Non-cardio-sélectifs	cartéolol	Arteoptic®	20–25%	asthme, BPCO, bradycardie sinusale, bloc cardiaque, IC	Cardiovasculaires: Bradycardie, arythmie, IC, hypotension, œdèmes distaux, impuissance Respiratoires: bronchospasme, obstruction des voies respiratoires, dyspnée Autres: hypoglycémie masquée dans le diabète insulino-dépendant
	lévobunolol	Vistagan®			
Cardio-sélectifs	timolol	Timoptic®, Azarga®	±20%	Asthme, BPCO, bradycardie sinusale, bloc cardiaque, IC	Effets indésirables cardiaques et respiratoires moins fréquents qu'avec les formes non-sélectives
		Timogel®			

*PIO = pression intraoculaire

un corticoïde, AINS ou antibiotique ne dépasse généralement pas celle de la dose journalière du même principe actif (à l'exception du Maxidex®, qui contient 5mg de dexaméthasone par flacon) (voir tableau 1) [7].

A quoi faut-il prêter attention?

Prudence avec les β -bloquants

La principale classe médicamenteuse à prendre en considération est celle des β -bloquants. Plusieurs études montrent que leur résorption par la muqueuse nasale, après administration oculaire, peut provoquer des effets indésirables systémiques (EIS) similaires à ceux d'un traitement par voie orale [8]. Les EIS cardiovasculaires peuvent être fréquents et parfois chroniques en cas d'instillation continue (tableau 2) [5, 9].

Dans la pratique, les patients hypertendus sont donc à surveiller en cas d'introduction ou de changement de dose d'un collyre contenant un β -bloquant (pour ses effets systémiques), comme on le ferait pour un traitement par voie orale [8].

De plus, l'utilisation des β -bloquants topiques est contre-indiquée chez les insuffisants cardiaques, les patients bradycardes, souffrant d'asthme ou ayant un risque de bronchospasme [7]. À noter que les antihypertenseurs systémiques peuvent aussi abaisser la pression intra-

oculaire (PIO) et renforcer ainsi l'effet d'un collyre [8].

L'utilisation d'un β -bloquant cardio-sélectif (bétaxolol, Betoptic® S) ou surtout d'un collyre à base d'analogue des prostaglandines peut diminuer les EIS respiratoires et cardiaques ainsi que le risque de masquer une hypoglycémie dans le diabète insulino-dépendant. Le bétaxolol n'est toutefois pas un premier choix pour abaisser la PIO compte tenu de sa plus faible efficacité [10].

Prudence avec les anti-inflammatoires au long cours

Les anti-inflammatoires topiques, stéroïdiens ou non, retardent la cicatrisation du segment antérieur de l'œil. Cet EI peut être péjoré par l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'AINS systémiques. Un suivi ophtalmologique est donc nécessaire si le recours à un ou plusieurs anti-inflammatoires dépasse quatorze jours de traitement [7].

Qui sont les patients à risque?

Les β -bloquants ophtalmiques peuvent induire des EIS principalement chez des patients présentant des pathologies cardio-vasculaires, respiratoires et chez les patients diabétiques [4]. De plus, les maladies cardio-vasculaires et le diabète peuvent être à l'origine d'une élévation

de la PIO. Ces collyres sont donc fréquemment employés chez ces patients, favorisant le risque d'IA et d'EIS.

L'âge est également un facteur de risque à prendre en compte. La distension du sac lacrymal induite par l'âge augmente l'absorption systémique des principes actifs. De plus, l'augmentation des doses par une mauvaise manipulation est plus fréquente chez les patients âgés [11].

Références

- [1] Forum Med Suisse, 2011; 11: 192–195.
- [2] J Clin Pharmacol, 2016; 56(5): 517–527.
- [3] Drug Metab Rev., 2014; 46(3): 247–260.
- [4] Drugs&Aging, 1997; 11: 352–360.
- [5] La Presse Médicale, 2005; 34: 589–595.
- [6] Médecine, 2008; 4(1): 14–17.
- [7] www.swissmedicinfo.ch
- [8] Rev Med Suisse, 2016; 12: 1518–1521.
- [9] J Fr Ophtalmol, 2009; 32(2):135–150.

[10] www.eugs.org, Guide et terminologie pour les glaucomes, 4^e édition.

[11] Rev Med Suisse, 2010; 2146–2149.

Adresse de correspondance

Dr Jérôme Berger, Pharmacien chef adjoint
Centre de pharmacie communautaire
Policlinique médicale universitaire
Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne
E-Mail: jerome.berger@hospvd.ch

Interaktionen

Augenheilmittel: Vorsicht mit β -Blockern

Ralitza Gauthier, Denise Hugentobler, Olivier Bugnon, Jérôme Berger

Augenheilmittel werden teilweise systemisch absorbiert. Sie können daher systemische unerwünschte Wirkungen (UAW) oder Arzneimittel-Interaktionen verursachen, insbesondere im Fall von Augenheilmitteln auf Betablocker-Basis. Die korrekte Anwendung fördert eine erhebliche Senkung des Risikos.

Vom pharmakologischen Standpunkt aus wird das Auge als autonome Einheit betrachtet. Hingegen können UAW von Augenheilmitteln systemisch sein und Interaktionen (IA) mit Therapien, die per os eingenommen werden, müssen berücksichtigt werden [1].

Interaktionen im Bereich des Auges

Die metabolischen Prozesse im Auge spielen sich vorrangig im Bereich des Epithels und Endothels der Hornhaut, dem Ziliarkörper sowie der Netzhaut ab. Die wichtigsten Enzymsysteme im Auge sind Esterasen, Hydroxylasen und in geringerem Mass Cytochrome P450 [2]. Die geringe Ausprägung des CYP-Systems reduziert das Risiko für intraokuläre pharmakokinetische Interaktionen [3].

Mehrere Studien erwähnen pharmakokinetische Interaktionen im Bereich der Transporter, die an der Absorption der Wirkstoffe beteiligt sind [2]. Um diese zu vermeiden, muss ein Zeitabstand von

mindestens fünf Minuten zwischen der Instillation der verschiedenen Augenheilmittel eingehalten werden. Werden mehrere galenische Formen verabreicht, ist es vorzuziehen, zunächst Augenheilmittel in Lösungsform, dann Suspensionen und dann Gels und Salben zu instillieren [1].

Systemische Interaktionen

Das Instillieren eines Tropfens stellt ein Volumen dar, das grösser ist als jenes des Tränenfilms. Unter optimalen Bedingungen absorbiert die Hornhaut nur 1 bis 10 % des verabreichten Wirkstoffs. Das darüber hinausgehende Volumen, das oft 90 % der verabreichten Dosis darstellt, wird über die natürliche Augendrainage ausgeschieden. Es kann potenziell rasch in den Nasen-Tränenkanal gelangen, womit der Wirkstoff direkt in die Blutgefässe der Nasenschleimhaut und dann in den Kreislauf gelangt, ohne hepatischen First-Pass-Effekt [1, 4, 5].

Die systemische Absorption von Augenheilmitteln ohne hepatischen First-Pass-Effekt ist folglich mit einem Risiko systemischer Interaktionen verbunden und sollte bei der Kombination mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden [2, 4]. Diese IA können pharmakokinetischer (Senkung oder Erhöhung der Elimination anderer Arzneimittel) oder pharmakodynamischer (Senkung oder Erhöhung der Wirksamkeit anderer Medikamente) Natur sein.

Bestimmte Suchmaschinen widmen sich speziell diesen Wechselwirkungen, wie z.B. Lexicomp® (kostenpflichtig), Thériaque® (freier Zugriff nach Anmeldung)



Die Erläuterung der korrekten Anwendung von Augentropfen kann die systemischen unerwünschten Wirkungen sowie das Risiko auf Arzneimittel-Interaktionen erheblich verringern.

10 und Compendium.ch® (freier Zugriff), berücksichtigen IA bezüglich Augentherapien und auch die Verabreichungsart.

Klinische Relevanz dieser Interaktionen?

Bei den meisten therapeutischen Klassen, die für Augenheilmittel eingesetzt werden, sind die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen IA nur mässig relevant. Zum Beispiel wurde bisher in der Literatur über keine IA bei Antiinfektiva, Kortikoiden und NSAR berichtet [5, 6]. Das IA-Risiko ist umso geringer, je kürzer das Medikament angewendet wird und je geringer die Dosis ist [4, 5]. Bei Erwachsenen überschreitet die Wirkstoffmenge eines ganzen Fläschchens Augentropfen auf Kortikoid-, NSAR- oder Antibiotikabasis generell die Tagesdosis des gleichen Wirkstoffs nicht (mit Ausnahme von Maxidex®, das 5 mg Dexamethason pro Flasche enthält) (siehe Tabelle 1) [7].

Was ist zu beachten?

Vorsicht bei β -Blockern

Die wichtigste Medikamentenklasse, die es zu berücksichtigen gilt, sind die Betablocker. Mehrere Studien zeigten, dass deren Resorption durch die Nasenschleimhaut nach der okularen Verabreichung systemische UAW verursachen kann, die mit denen einer Therapie per os vergleichbar sind [8]. Kardiovaskuläre systemische UAW können bei kontinuierlicher Anwendung häufig und bisweilen chronisch sein (Tabelle 2) [5,9].

In der Praxis müssen daher hypertone Patienten bei Einführung oder Dosisänderung eines Augenheilmittels auf Betablocker-Basis (hinsichtlich systemischer Wirkungen) beobachtet werden, so wie das auch bei einer oralen Therapie der Fall wäre [8]. Ausserdem ist der Einsatz von topischen Betablockern bei Herzinsuffizienz, Bradykardie, Asthma oder Bronchospasmen kontraindiziert [7]. Zusätzlich können systemische Antihypertonika auch den Augeninnendruck senken und damit die Wirkung eines Augenheilmittels verstärken [8].

Die Anwendung eines kardioselektiven Betablockers (Betaxolol, Betoptic® S) oder insbesondere eines Augenheilmittels auf Basis von Prostaglandin-Analoga kann die respiratorischen und kardialen systemischen UAW verringern sowie das Risiko

Tabelle 1: Beispiele für Wirkstoffmengen in Augenheilmittel-Flaschen im Vergleich zu den Tageshöchstdosen derselben Wirkstoffe per os bei Erwachsenen

Klasse	Wirkstoff	Wirkstoffmenge in einer Augenheilmittelflasche	Tageshöchstdosis desselben Wirkstoffs per os für Erwachsene
Antibiotika	Moxifloxacin	25 mg	400 mg
NSAR	Indometacin	5 mg	75 mg
Anti-histaminikum	Ketotifen	1,25 mg	2 mg

Tabelle 2: Häufige systemische UAW von okular verabreichten β -Blockern

Klasse	β -Blocker	Spezialitäten	Senkung Augeninnendruck	Kontra-indikationen	Systemische UAW
Nicht kardio-selektiv	Carteolol Levobunolol Timolol	Arteoptic® Vistagan® Timoptic®, Azarga® Timogel®	20–25 %	Asthma, COPD, Sinusbradykardie, Herzblock, HI	kardiovaskulär: Bradykardie, Arrhythmie, HI, Hypotonie, distale Ödeme, Impotenz respiratorisch: Bronchospasmen, Atemwegsobstruktion, Dyspnoe sonstige: verstärkte Hypoglykämie bei insulinabhängigem Diabetes
kardio-selektiv	Betaxolol	Betoptic®S	± 20 %	Asthma, COPD, Sinusbradykardie, Herzblock, HI	Kardiale und respiratorische UAW weniger häufig als bei nicht selektiven Formen

senken, eine Hypoglykämie bei insulinabhängigem Diabetes zu verbergen. Betaxolol ist jedoch aufgrund seiner schwächeren Wirkung nicht die erste Wahl zur Senkung des Augeninnendrucks [10].

Vorsicht bei Entzündungshemmern über lange Zeit

Topische Entzündungshemmer, steroidal oder nicht, verzögern die Wundheilung des vorderen Augenabschnitts. Diese UAW kann durch die gleichzeitige Verwendung von Kortikosteroiden oder systemischen NSAR noch verstärkt werden. Eine augenärztliche Kontrolle ist daher erforderlich, wenn ein oder mehrere Entzündungshemmer während mehr als 14 Tagen eingesetzt werden [7].

Wer sind die Risikopatienten?

Ophthalmische Betablocker rufen hauptsächlich bei Patienten mit kardiovaskulären oder respiratorischen Erkrankungen sowie bei diabetischen Patienten systemische UAW hervor [4]. Ausserdem können

kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes einen erhöhten Augeninnendruck verursachen. Diese Augenheilmittel werden daher oft bei diesen Patienten eingesetzt, wodurch sich das Risiko für Interaktionen und systemische UAW erhöht. Das Alter ist ebenfalls ein nicht zu vernachlässigender Risikofaktor. Die altersbedingte Distension des Tränensacks erhöht die systemische Absorption von

Wissenswertes

- Augenheilmittel werden teilweise systemisch absorbiert und können systemische unerwünschte Wirkungen und/oder Interaktionen mit anderen Wirkstoffen verursachen.
- Augentropfen auf Betablocker-Basis bergen das grösste Risiko für systemische unerwünschte Wirkungen und Interaktionen.
- Die Erläuterung der korrekten Anwendung von Augentropfen kann die systemischen unerwünschten Wirkungen sowie das Risiko auf Arzneimittel-Interaktionen erheblich verringern, wodurch eine optimale Wirkung erzielt wird.

Wirkstoffen. Ausserdem ist die Dosierung aufgrund einer falschen Handhabung bei betagten Patienten häufiger [11].

Referenzen

- [1] Forum Med Suisse, 2011; 11: 192–195.
- [2] J Clin Pharmacol., 2016; 56(5): 517–527.
- [3] Drug Metab Rev., 2014; 46(3): 247–260.
- [4] Drugs&Aging, 1997; 11: 352–360.
- [5] La Presse Médicale, 2005; 34: 589–595.
- [6] Médecine, 2008; 4(1): 14–17.
- [7] www.swissmedinfo.ch
- [8] Rev Med Suisse, 2016; 12: 1518–1521.
- [9] J Fr Ophtalmol., 2009; 32(2):135–150.
- [10] www.eugs.org, Guide et terminologie pour les glaucomes, 4^e édition.
- [11] Rev Med Suisse, 2010 ; 2146–2149.

Korrespondenzadresse

Dr. Jérôme Berger, Pharmacien chef adjoint
Centre de pharmacie communautaire
Polyclinique médicale universitaire
Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne
E-Mail: jerome.berger@hospvd.ch

Die richtige Verabreichung senkt Risiken

Um die Risiken für IA und systemische UAW von Augenheilmitteln zu verringern, können einige Tipps zur Anwendung von Augenheilmitteln gegeben werden. Die korrekte Anwendung gewährleistet die optimale Kontaktdauer und verbessert die Penetration des Wirkstoffes in die Hornhaut [1]. Es ist interessant zu beobachten, dass mehr als 37 % der Patienten mehr als einen Tropfen pro Anwendung instillieren und so unnötig die Risiken für IA und systemische UAW erhöhen. Es kann daher helfen, den Patienten zu bitten, das Instillieren des Augenheilmittels vorzuzeigen und die Handgriffe bei Bedarf zu korrigieren.

Hier eine geeignete Anwendungsform:

- Untereres Augenlid unter den Wimpern fassen und leicht nach unten ziehen, damit sich eine Tasche bildet.
- Augentropfen-Fläschchen auf die Nasenwurzel stellen und nach oben, Richtung Fläschchen blicken.
- Einen einzigen Tropfen instillieren, ohne das Auge, die Wimpern oder das Lid mit der Spitze des Tropfenzählers zu berühren.
- Einige Sekunden warten, unteres Augenlid loslassen und Augen während einer bis zwei Minuten schliessen.
- Gleichzeitig leicht auf den Augenwinkel drücken, um den Tränenabfluss zu verhindern. Dadurch wird der direkte Transport des Wirkstoffs in den Blutkreislauf gefördert.

Mit Andreafol® beugen Sie Neuralrohrdefekten vor!

Das BAG empfiehlt: «**Folsäure**-Supplementierung von **0.4 mg 4 Wochen präkonzeptionell bis zur 12. SSW**, evtl. ab der 12. SSW Vitamin-Supplementierung.»*



Kassenpflichtig

Z: Folsäure 0.4 mg. **I:** Primärprophylaxe von Neuralrohrdefekten. **D:** 1 Tablette täglich. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff. **UW:** Selten allergische Reaktionen, sehr selten gastrointestinale Beschwerden. **IA:** Folsäureantagonisten, Antiepileptika, Kontrazeptiva, Analgetika in Dauertherapie, gleichzeitige Einnahme von Antacida, die Aluminium- oder Magnesiumsalze enthalten, Zink, Colestyramin. **P:** 30 und 90 Tabletten. Liste C. 10/2006.

*BAG Broschüre: Ernährung in Schwangerschaft und Stillzeit. Dezember 2008.

Ausführliche Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch.

Andreabal AG, Binningerstrasse 95, 4123 Allschwil, Tel. 061 271 95 87, Fax 061 271 95 88, www.andreabal.ch