



Behandlung von Augenerkrankungen mit topischen Kortikoiden

Prof. Dr. med. Uwe Pleyer, Berlin

Zusammenfassung

Topische Kortikosteroide sind und bleiben aufgrund ihres breiten Wirkspektrums, ihrer potenten Effektivität und ihres raschen Wirkeintrittes ein wichtiger Baustein im Armamentarium zur Behandlung verschiedener Erkrankungen des Auges. Sie haben entzündungshemmende, antiallergische und immunsuppressive Eigenschaften und sind in Form von Lösungen, Suspensionen, Salben und Gelen für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Auges verfügbar.

Lernen Sie hier die Unterschiede verschiedener Substanzen hinsichtlich Wirkstärke und -dauer kennen und erfahren Sie, wie topische Kortikosteroide bei unterschiedlichen Indikationen im klinischen Alltag erfolgreich eingesetzt werden können.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung wissen Sie, ...

- ✓ bei welchen ophthalmologischen Erkrankungen Kortikosteroide zum Einsatz kommen,
- ✓ welche Wirkungen Kortikosteroide am/im Auge entfalten können,
- ✓ wie sich verschiedene Substanzen hinsichtlich Wirkstärke und Nebenwirkungsprofil unterscheiden,
- ✓ was bei der klinischen Anwendung topischer Kortikosteroide zu beachten ist.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINLEITUNG

Mit dem Einzug der Kortikosteroidtherapie in die Medizin begann eine neue Ära – zunächst vor allem für die Behandlung zum Teil lebensbedrohlicher systemischer Erkrankungen und schließlich auch für lokale Anwendungen am Auge. Möglich wurde dies durch die bahnbrechenden Forschungsarbeiten dreier Wissenschaftler zu den Hormonen der Nebennierenrinde, ihrer Struktur, ihrem Stoffwechsel und ihren biologischen Wirkungen, die 1950 mit dem Nobelpreis honoriert wurden. Heute verbirgt sich hinter dem Begriff „Kortikosteroide“ eine große Wirkstoffgruppe, die ein breites Spektrum verschiedener Substanzen mit durchaus unterschiedlichen Eigenschaften – sowohl hinsichtlich Wirkeffekten als auch bezüglich unerwünschter Wirkungen – umfasst. „One size fits all“ kann daher sicherlich nicht gelten. Auch bei der Behandlung verschiedener Augenerkrankungen sollte vielmehr der Wirkstoff entsprechend seiner Eigenschaften für die jeweilige Indikation gewählt werden. Es steht eine Vielzahl unterschiedlicher Kortikosteroidpräparate zur Verfügung, wobei zur lokalen Anwendung im Auge heute vorwiegend synthetische Kortikosteroide wie Dexamethason, Prednisolon, Methylprednisolon und Loteprednol eine wesentliche Rolle spielen (● **Abb. 1**).



Abbildung 1
 Unterschiedliche Kortikosteroidpräparate zur topischen Anwendung am Auge

VIELFÄLTIGE WIRKMECHANISMEN

Kortikosteroide zeichnen sich durch immunsuppressive, antiallergische, antiproliferative und vor allem antientzündliche Wirkung aus [1, 2]. Dazu hemmen sie die Entzündungskaskade an verschiedenen, entscheidenden Stellen und unterbinden so die Synthese der Prostaglandine und Leukotriene. Weiterhin verhindern sie auch die Bildung von Entzündungsmediatoren wie Zytokine und die Akkumulation proinflammatorischer Proteine. Darüber hinaus entfalten Steroide auch eine Wirkung auf Metalloproteinase (MMP-9) und nehmen somit Einfluss auf die Wundheilung. Dieser wachstumshemmende Effekt wird insbesondere nach Glaukomchirurgie genutzt, um mittels postoperativer Gabe von Kortikosteroiden die Proliferation von Fibroblasten zu bremsen. Über ihre Wirkung auf „Tight Junctions“ beeinflussen sie zudem auch die Dichtigkeit von Endothelzellen. Insgesamt entfalten Kortikosteroide daher auch bei Erkrankungen des Auges vielfältige wünschenswerte klinische Effekte wie eine reduzierte Entzündungsreaktion, verminderte Zellinfiltration, veränderte Barrierefunktionen und eine wachstumshemmende Wirkung (● **Abb. 2**) [3].

Vielfältige Effekte von Kortikosteroiden



Abbildung 2
Unterschiedliche Wirkungen von Kortikosteroiden. Daten nach [3]

UNTERSCHIEDLICHE WIRKSTÄRKEN ...

Wie bereits erwähnt, ist eine Vielzahl von Kortikosteroiden mit unterschiedlichen Eigenschaften verfügbar. Entscheidend für den Therapieerfolg ist eine gezielte Wahl des Wirkstoffes abgestimmt auf die jeweilige Indikation und Fragestellung. Ein ganz wesentlicher Aspekt ist der Schweregrad der Entzündung und demzufolge die erforderliche antiinflammatorische Wirkstärke. Diesbezüglich zeigt sich, dass sich die „intrinsischen“ antiinflammatorischen Wirkstärken verschiedener Kortikosteroide erheblich unterscheiden [1, 2, 4]. So entfalten etwa Prednisolon, Loteprednol und Dexamethason sowohl in vitro als auch in vivo deutlich stärkere Wirkungen als die Ursprungssubstanz Kortison, wobei sich Loteprednol und Dexamethason in vivo durch eine über sechsfach stärkere biologische Wirkstärke als Prednisolon auszeichnen (● Tab. 1). Ebenfalls wichtig in diesem Zusammenhang ist die Wirkdauer. Diese hängt von der biologischen Halbwertszeit ab und kann von einer eher kurzen (Loteprednol) über eine mittellange (Prednisolon) bis hin zu einer langen Wirkdauer (Dexamethason) reichen [1, 2, 5].

Wirkstoff	Relative antiinflammatorische Aktivität in vivo	Relative Wirkstärke in vitro	Relative* Aktivierungsstärke auf den Glucokortikoid-Rezeptor (HeLA-Zellen)
Kortison	1 (angenommen)	1	100 %
Prednisolon	4	600	900 %
Loteprednol	25	550	nicht angegeben
Dexamethason	25	400	2.400 %

Intrinsische Wirkstärke mit erheblichen Unterschied
Literaturangaben zu den jeweiligen „intrinsischen“ antiinflammatorischen Wirkstärken (Potenz) der einzelnen Kortikosteroide unterscheiden sich abhängig von den Rahmenbedingungen der Messung – beispielsweise in vivo oder in vitro.
*bezogen auf Kortison

... AUCH BEI UNERWÜNSCHTEN WIRKUNGEN

Wie so häufig bei Medikamenten treten auch bei den Kortikosteroiden im Zusammenhang mit den Wirkungen unerwünschte Wirkungen auf. So können sie bei lokaler Gabe am Auge über Effekte auf das Trabekelmaschenwerk zu einer Steigerung des intraokularen Druckes führen. Dabei ist – wie bei den Wirkeffekten auch – zu beachten, dass es deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Präparaten gibt. Im Wesentlichen können drei Gruppen unterschieden werden: So weisen

Tabelle 1
Unterschiedliche Wirkstärken verschiedener Kortikosteroide in vivo und in vitro. Daten nach [1, 4]

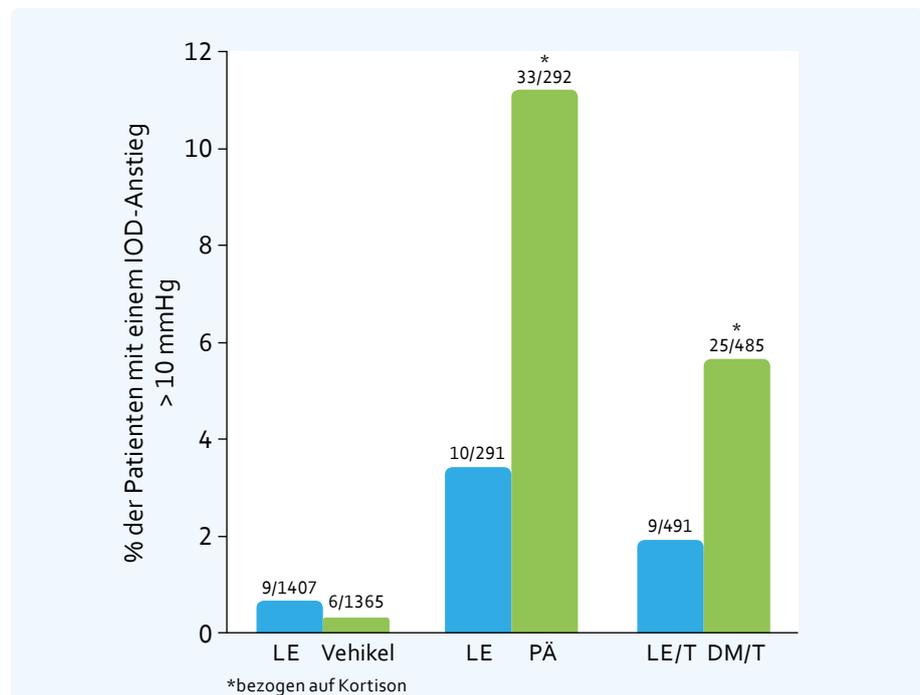
Ketosteroide mit hoher biologischer Wirkstärke damit verbunden auch gleichzeitig ein höheres Risiko für eine Drucksteigerung auf. Dazu zählen Dexamethason, Betamethason und Prednisolon. Daneben sind Ketosteroide wie Hydrocortison oder Fluorometholon, die weniger gut in die Gewebestrukturen penetrieren können, auch weniger problematisch bezüglich einer Steigerung des intraokularen Druckes. Dies zeigt u. a. eine Studie, in der die Effekte verschiedener Steroide bei identischen Patienten verglichen wurden (● **Tab. 2**) [6]. Eine gewisse Sonderrolle kommt aufgrund ihres retrometabolen Wirkmechanismus den Ester-Steroiden zu, von denen Loteprednol als einzige Substanz zur Therapie am Auge verfügbar

Kortikosteroid	IOD (absolut)	IOD (Anstieg)
Dexamethason 0,1 %	45,1 (+/- 2,7)	22,0 (+/- 2,9)
Prednisolon 1,0 %	32,3 (+/- 2,1)	10,0 (+/- 1,7)
Dexamethason 0,05 %	31,3 (+/- 2,4)	8,2 (+/- 1,7)
Fluorometholon 0,1 %	29,2 (+/- 2,2)	6,1 (+/- 1,4)
Hydrocortison 0,5 %	26,3 (+/- 1,5)	3,2 (+/- 1,0)
Triamcinolon 0,25 %	24,9 (+/- 1,8)	1,8 (+/- 1,3)
Medryson 1,0 %	24,1 (+/- 1,8)	1,0 (+/- 1,3)

Tabelle 2
Effekte verschiedener Kortikosteroide auf den intraokularen Druck. Daten nach [6].

ist. Bei diesem ist das Risiko einer intraokularen Drucksteigerung bei gleichzeitig hoher biologischer Wirkstärke relativ gering [7]. So weist Loteprednol, das zum Zeitpunkt der gerade beschriebenen Vergleichsstudie noch nicht verfügbar war, eine deutlich geringere drucksteigernde Wirkung als Prednisolon und Dexamethason auf. Eine Analyse gepoolter Daten aus kontrollierten Studien ergab, dass das Risiko eines Druckanstieges von über 10 mmHg vom Ausgangswert unter Loteprednol signifikant geringer ist als unter Prednisolon (3,4 % vs. 11,3 %; $p < 0,001$). Auch die kombinierte Gabe von Loteprednol mit dem Antibiotikum Tobramycin war mit einem signifikant niedrigeren Risiko einer intraokularen Drucksteigerung verbunden als die Kombination Dexamethason/Tobramycin (1,8 % vs. 5,2 %, $p = 0,008$). Zudem wies Loteprednol keine signifikant höhere Drucksteigerung als die Vehikelkontrolle auf (● **Abb. 3**). Wichtig für den klinischen Alltag ist ebenfalls, dass

Abbildung 3
Kumulative Raten klinisch signifikanter IOD-Erhöhungen in Head-to-Head-Studien. Daten nach [7].
Abkürzungen:
DM = Dexamethason
LE = Loteprednoletabonat
PA = Prednisolonacetat
T = Tobramycin



der Eintritt und das Abklingen des drucksteigernden Effektes unterschiedlich verlaufen können [8]. Während eine systemische Kortikosteroidtherapie meist nicht zu Steigerungen des Augeninnendruckes führt, setzt eine Augeninnendrucksteigerung bei lokaler topischer Therapie meistens zwischen zwei und sechs Wochen nach Therapiebeginn ein. Auch für das Abfluten und die Druckreduktion nach Karenz ist etwa der gleiche Zeitraum anzunehmen. Bei peribulbärer Gabe von Triamcinolon ist nach etwa vier bis sechs Wochen mit einem Augeninnendruckanstieg zu rechnen, während bei intravitrealer Applikation eines Dexamethason-Implantates meist nach zwei Monaten der maximale Augeninnendruckanstieg erreicht wird. Im klinischen Alltag ist es empfehlenswert, vor geplanter lokaler Steroidtherapie am Auge in der Anamnese zu erfragen, ob bereits eine frühere Steroidresponse bekannt ist und ob nach Absetzen der Medikation wieder eine Normalisierung eingetreten ist, wie es bei den meisten Patienten der Fall ist. Zudem sollten Kontrollen des Augeninnendruckes bei topischer Gabe etwa nach zwei Wochen durchgeführt werden, wohingegen bei intravitrealer Applikation bereits nach einer Woche sowie nach zwei Wochen kontrolliert werden sollte (● **Abb. 4**). Eine weitere mögliche Nebenwirkung von Kortikosteroiden ist die Entwicklung einer Katarakt. Vor allem bei jüngeren Patienten kann als grobe Annäherung nach etwa 700 Tropfen eines penetrierenden Ketosteroides das Auftreten einer subkapsulären Katarakt erwartet werden. Auch diesbezüglich nimmt das Ester-Steroid Loteprednol wiederum eine gewisse Ausnahmestellung ein: Während in vitro kultivierte Linsen unter Prednisolon eine deutliche Linsentrübung entwickelten, war dies unter dem Nicht-Keton-Analogen auch bei höherer Konzentration nicht der Fall [9].

- **Anamnese**

- frühere Steroid-Response?
- Normalisierung nach Absetzen?

- **Kontrolle des Augeninnendruckes**

- Topisch: nach 2 Wochen
- Intravitreal: nach <1 Woche + 2 Monate (Dexamethason)
- Systemisch: nach ca. 4 Wochen

ANWENDUNG BEI TROCKENEM AUGE AB STUFE 2

Topische Kortikosteroide werden bei Entzündungen des anterioren und posterioren Augenabschnittes eingesetzt und zeichnen sich somit durch ein breites Anwendungsgebiet aus. Häufige Einsatzgebiete für Steroide im vorderen Abschnitt sind nicht infektiöse Konjunktividen und Keratitiden. Auch bei der Behandlung des trockenen Auges (Keratokonjunktivitis sicca) hat das zunehmend bessere Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung in den letzten zehn bis 15 Jahren die Bedeutung einer antientzündlichen Komponente als wichtigem Baustein in der Therapie verdeutlicht [10, 11]. So ruft die durch den hyperosmolaren Tränenfilm induzierte Schädigung der Hornhautepithelzellen eine spezifische Immunantwort hervor und führt im Epithel zur Aktivierung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), die im Tränenfilm nachweisbar sind [12, 13]. Zudem kommt es durch das Wechselspiel von hyperosmolarem Tränenfilm und Ausschüttung von Entzündungsmediatoren zu einem Aufschaukeln der Situation und somit zu dem häufig beschriebenen „Teufelskreis des trockenen Auges“, der durchbrochen werden muss. Diese Erkenntnisse haben auch Eingang in die Leitlinien der Fachgesellschaften zur Behandlung des trockenen Auges gefunden [14]. Bereits in Stufe 2 des Algorithmus zur Behandlung des trockenen Auges wird die antientzündliche Therapie aufgeführt (● **Abb. 5**). Dazu steht eine Reihe von Wirkstoffen zur Verfügung. Am effektivsten und am schnellsten für die Patienten spürbar ist die Wirkung einer antientzündlichen Therapie mit

Abbildung 4
Empfehlungen für den klinischen Alltag



Abbildung 5

Im Stufenschema der Leitlinien zur Therapie des trockenen Auges wird eine antientzündliche Komponente der Therapie bereits ab Stufe 2 empfohlen. Daten nach [14]

Kortikosteroiden, die eine rasche Linderung der Beschwerden ermöglicht. Langfristig sollte die antientzündliche Therapie mit anderen Substanzen wie beispielsweise Ciclosporin aufrechterhalten werden. In Deutschland wurde anlässlich einer Konsensuskonferenz dafür der Begriff des „Bridging“ vorgeschlagen [15]. Dabei beginnt die Therapie aufgrund der raschen und effektiven Wirkung initial über zwei bis sechs Wochen mit einem Kortikosteroid. Parallel dazu wird mit der Gabe von Ciclosporin begonnen, dessen Wirkung langsamer einsetzt. Oftmals ist die Gabe von niedrig dosiertem Hydrocortison ausreichend, um einen initialen antientzündlichen Effekt zu erzielen. Auch potentere Kortikosteroide wie Loteprednol sind zum Bridging mit Ciclosporin geeignet, wie Daten aus den USA über einen Nachverfolgungszeitraum bis zu 60 Tagen zeigen [16].

ANTIALLERGISCHE THERAPIE

Auch bei akuter allergischer Konjunktivitis stellen topische Kortikosteroide eine kurzfristige Therapieoption dar [17]. Insbesondere bei schweren Verläufen, die mit Antihistaminika nicht mehr allein beherrschbar sind, ist aufgrund des stärkeren Wirkeffektes der Einsatz lokaler Kortikosteroide unter Berücksichtigung der Sicherheitsaspekte der einzelnen Präparate erforderlich. So etwa bei Keratoconjunctivitis vernalis (● **Abb. 6**), einer Sonderform der allergischen Konjunktivitis. Diese beidseitige, rezidivierende Konjunktivitis tritt schubweise – meist im Frühjahr – auf und kann für die Betroffenen, häufig sind es Jungen, sehr schwerwiegend sein [18]. Aufgrund ihrer breiten antiinflammatorischen und antiproliferativen Wirkung kann durch Kortikosteroide meist rasch eine Linderung erzielt werden. Dabei weisen Dexamethason und Prednisolon zwar höchste therapeutische Potenz auf, allerdings auch die klassischen Nebenwirkungen. Ester-Steroidpräparate wie Loteprednol sind diesbezüglich sicherer und konnten niedrig dosiert bei allergischer

Abbildung 6

Zustand bei Keratoconjunctivitis vernalis mit charakteristischen Riesenpapillen im Tarsusbereich.

Quelle: Archiv. Universitätsmedizin Berlin, Charité, Augenklinik, CVK



Konjunktivitis auch über vier Wochen ohne die typischen Nebenwirkungen eingesetzt werden [19]. Zudem kann – wie beim trockenen Auge auch – das Konzept des „Bridgings“ angewendet werden, um den Patienten langfristig angemessen zu behandeln. Auch hier würde die Therapie mit einem sicheren Kortikosteroid, das heißt, mit geringerem Risiko für eine Augeninnendrucksteigerung, beginnen und parallel dazu eine viermal tägliche Ciclosporin-Therapie starten.

INTRAOKULARE ENTZÜNDUNG

Klassisches Einsatzgebiet für topische Kortikosteroide sind auch nicht infektiöse intraokulare Entzündungen, beispielsweise im Rahmen einer anterioren Uveitis (Iritis). Diese häufigste Form der Uveitis kann in sehr unterschiedlichen Verlaufsformen von akut über chronisch bis rezidivierend auftreten und geht mit unspezifischen Symptomen wie Augenrötung, Photophobie, Epiphora, Visusminderung und Schmerzen einher [20]. Als wesentliche Therapieziele werden in der Leitlinie der Fachgesellschaften unter anderem die Behandlung des akuten Entzündungsschubes und die Prophylaxe von Rezidiven und Komplikationen genannt. Im Akutfall empfiehlt die Leitlinie die Behandlung mit hochpotenten topischen Kortikosteroiden wie Dexamethason 0,1 % oder Prednisolonacetat 1 %. Visköse galenische Formen wie beispielsweise Gele oder Suspensionen ermöglichen dabei eine längere Kontaktzeit auf der Augenoberfläche als Tropfen und entfalten eine höhere Wirkstoffkonzentration in der Kornea und im Kammerwasser [21]. Darüber hinaus ist es wichtig, auch mögliche, zugrunde liegende Systemerkrankungen diagnostisch abzuklären, wie das Fallbeispiel zeigt (● **Abb. 7**, Anamnese): Der Patient, ein Physiotherapeut, führt seine seit Längerem bestehenden Rückenbeschwerden auf die Anforderungen in seinem Beruf zurück. In der Vergangenheit war bereits mehrfach „ein rotes Auge“ aufgetreten, allerdings wird der Patient erst jetzt aufgrund der Befundschwere mit einer massiven fibrinösen Reaktion und herabgesetztem Visus bei einem Augenarzt vorstellig (● **Abb. 7**, Augenbefund). Wesentlich ist in diesem Fall einer anterioren Uveitis eine zu Beginn hochfrequente, mindestens

Fallbeispiel Uveitios anterior

Anamnese

- 28-jähriger Physiotherapeut (hebt schwer)
- Seit Wochen: Morgensteifigkeit in der Wirbelsäule
- Vor 6 Jahren Sturz aus 3 m Höhe mit nachfolgender Bandscheiben-Symptomatik
- Vorgeschichte: häufige einseitige schmerzhafte Augenentzündungen
- Vom Hausarzt: als „allergisch“ gewertet
- Jetzt akute Sehinderung, Photophobie und Schmerzen

Augenbefund

OD

- Visus cc: 0,6
- Tensio: GAT 10 mmHg
- VAA: Zellen ++
- Dichte „Trübung“
- Fundus: Nicht einsehbar

OS

- Visus cc: 1,0
- Tensio: GAT 17 mmHg
- VAA: reizfrei, regelrecht
- Fundus: ohne Befund

stündliche Behandlung mit einem hochpotenten Kortikosteroid, die befundabhängig über längere Zeit (ggf. bis mehrere Wochen) beibehalten werden sollte. Weiterhin sollte aufgrund des Rückenschmerzes, der bei diesem Patienten vor allem morgens nach langem Liegen auftrat und bei Bewegung besser wurde, eine weiterführende Labordiagnostik (Bestimmung HLA-B27) auf inflammatorische Marker (CRP) erfolgen. Nicht selten können damit zugrunde liegende systemische Erkran-



Abbildung 7

Fallbeispiel eines Patienten mit Uveitis anterior – Anamnese und Augenbefund

Abkürzungen:

cc = bestkorrigiert

GAT = Goldman-Appplanationstonometer

VAA = vorderer Augenabschnitt

kungen wie etwa Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew), reaktive Arthritis oder andere HLA-B27-assoziierte Erkrankungen (entzündliche Darmerkrankungen, Psoriasis) frühzeitig erkannt und gegebenenfalls behandelt werden. In diesem Zusammenhang sollten sich Augenärzte bewusst sein, dass sie oftmals die Erstdiagnose einer Grunderkrankung stellen und ihnen somit eine wichtige Bedeutung zukommt. Dementsprechend ist es wichtig, eine gezielte Anamnese mit konkreter Nachfrage, ob und zu welchen Zeitpunkten Rückenschmerzen auftreten oder ob „rote Augen“ in der Vergangenheit bereits häufiger auftraten, durchzuführen.

POSTOPERATIVE ENTZÜNDUNG

Weiterhin kommt Kortikosteroiden auch in der postoperativen Behandlung eine große Bedeutung zu. So sind im Anschluss an filtrierende Glaukomoperationen Kortikosteroide aufgrund ihrer antiproliferativen Wirkung in der Regel unverzichtbar und werden trotz ihres potenziell drucksteigernden Effektes eingesetzt. Ein weiteres großes Einsatzgebiet für topische Kortikosteroide bleibt auch die Nachsorge nach Kataraktoperation. Ebenso führt die heute minimalinvasiv und schonend durchgeführte Kataraktoperation zu physiologischen Veränderungen und Alteration der Blut-Kammerwasser-Schranke [22, 23]. Es werden im Irisgewebe und Ziliarkörper Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine ausgeschüttet. Es kommt zu einer Kaskadenreaktion unter Beteiligung von Makrophagen und anderen Immunzellen sowie einer Ansammlung von Proteinen im Kammerwasser (Tyndall-Effekt). Symptome einer postoperativen Entzündungsreaktion können „Missempfindung“, Photophobie, Augenrötung sein [22, 24]. Bei persistierender Entzündung kann durch die Akkumulation von Entzündungsmediatoren (v. a. Prostaglandinen) im Glaskörper eine Störung der Blut-Retina-Schranke eintreten. In der Folge kommt es zur erhöhten Permeabilität der perifovealen Kapillaren und zur Ansammlung intraretinaler Flüssigkeit. Resultat ist ein zystoides Makulaödem, das durch Visusminderung den Erfolg des Eingriffes deutlich gefährdet [25]. Selbst nach komplikationsloser Kataraktchirurgie entwickeln 1 bis 2 % der Patienten ein klinisch signifikantes zystoides Makulaödem [26, 27]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist aufgrund ihres ohnehin erhöhten Entzündungsstatus das Risiko für ein zystoides Makulaödem vielfach höher [28]. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass topische Kortikosteroide und nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID) diese Reaktionen kontrollieren und ein zystoides Makulaödem reduzieren und verhindern können [24, 29].

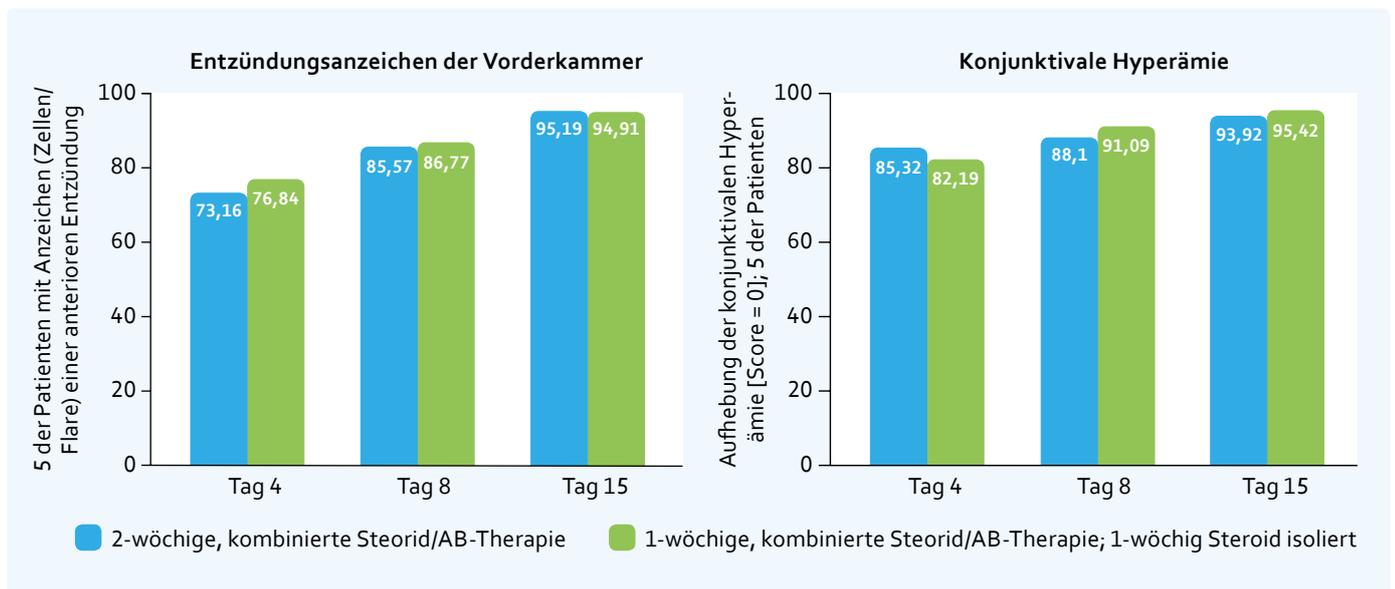
EFFEKTIVE, RASCHE LINDERUNG POSTOPERATIVER ENTZÜNDUNG

Zudem werden nach Kataraktoperation häufig Situationen unterschätzt, die eher auf eine bestehende Problematik der Augenoberfläche zurückzuführen sind. So besteht bei vielen der überwiegend älteren Patienten bereits präoperativ eine nicht diagnostizierte Sicca-Problematik. Diese wird durch das Operationstrauma mit Aktivierung der Entzündungsmediatoren noch weiter verstärkt und resultiert in Beschwerden und in der Unzufriedenheit der Betroffenen. So wies in einer prospektiven Fallserie, in der 120 Kataraktpatienten konsekutiv auf Anzeichen von Störungen der Augenoberfläche hin untersucht wurden, über die Hälfte der Patienten eine abnormale Tränenfilmosmolarität auf; 63,3 % zeigten einen erhöhten MMP-9-Spiegel, der als Marker für das Vorliegen eines trockenen Auges gilt [30]. Die American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS) hat daher einen Algorithmus entwickelt, nach dem bereits vor intraokularen Eingriffen die Problematik eines trockenen Auges sorgfältiger abgeklärt und bei Bedarf auch eine anti-entzündliche Therapie eingeleitet werden soll [31]. Auch die postoperative Gabe von Kortikosteroiden wird hier ausdrücklich einbezogen und ermöglicht – neben einer effektiven Reduktion des Entzündungsstatus der Vorderkammer – eine rasche Linderung der Oberflächenbeschwerden. In einer prospektiven, randomisierten

Studie mit über 800 Patienten in 53 Zentren wurde die Anwendung eines Kortikosteroids in Kombination mit einem Antibiotikum über zwei Wochen – so wie es in der postoperativen Versorgung häufig angewendet wird – verglichen mit der kombinierten Gabe über nur eine Woche, gefolgt von einer isolierten Behandlung mit einem Dexamethason-Präparat [32]. Ein Vergleich der beiden Behandlungsarme zu Tag 8 zeigte keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich des postoperativen Entzündungszustandes der Vorderkammer und einer konjunktivalen Hyperämie (● **Abb. 8**). Bereits die einwöchige Behandlung führte bei über 85 % der Patienten zu einem reizfreien Zustand der Vorderkammer. Auch eine konjunktivale Hyperämie war bei über 88 % der Patienten vollständig abgeklungen, und der Gesamtscore okulärer Symptome (Total Ocular Symptom Score, TOSS) lag bei über 80 % der Patienten bei 0. Dies legt nahe, dass für den unmittelbar postoperativen Reizzustand nach Katarakt-OP eine längere Therapie bei vielen Patienten nicht notwendig ist. Gleichzeitig muss beachtet werden, dass ein zystoides Makulaödem oft erst verzögert (vier bis sechs Wochen postoperativ) eintritt und die Nachbehandlung zum Beispiel mit NSAID davon unbeeinflusst ist.

Abbildung 8

Effekte einer antientzündlichen und antiinfektiösen Therapie mit Kortikosteroiden und Antibiotika nach Kataraktoperation auf den Entzündungsstatus in Augenvorderkammer und der Augenoberfläche. [Daten nach 32]



Die nur kurzzeitige postoperative Gabe von Steroiden vermindert das Risiko unerwünschter Wirkungen wie intraokularer Drucksteigerung. Diesbezüglich bietet insbesondere Loteprednol ohnehin ein hohes Sicherheitsprofil. So zeigt eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 813 Patienten mit postoperativem Entzündungszustand (\geq Grad 2) nach Kataraktoperation, dass mittels Loteprednol sowohl das subjektive Befinden der Patienten als auch die entzündliche Komponente

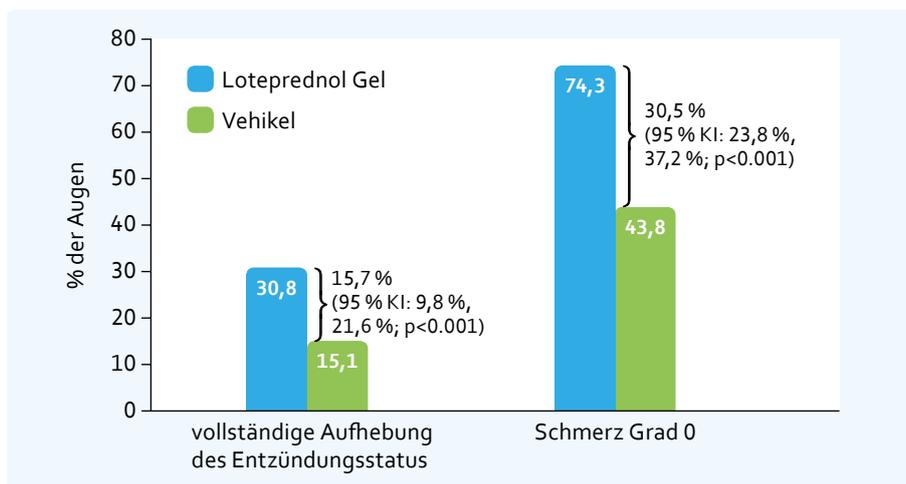


Abbildung 9

Signifikante Verbesserung der Befunde und Symptome infolge postoperativer Entzündung nach Kataraktchirurgie mittels Loteprednol. Daten nach [33]

innerhalb kurzer Zeit deutlich verbessert wurde – und dies bei minimalem Risiko eines intraokularen Druckanstieges [33]. Bereits am achten postoperativen Tag war der Anteil der Patienten ohne jegliche Anzeichen eines postoperativen Entzündungszustandes unter Loteprednol signifikant höher als in der Kontrollgruppe (31 % vs. 15 %, $p < 0,001$). Weiterhin wiesen 74 % der Patienten in der Verumgruppe keine „Schmerzen“ mehr auf, während der Anteil in der Kontrollgruppe mit 44 % signifikant niedriger war (● **Abb. 9**). Hinsichtlich eines transienten Augeninnendruckanstieges von ≥ 10 mmHg gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Auch in Zukunft wird die Therapie mit Kortikosteroiden im Bereich der Ophthalmologie eine wichtige Rolle spielen. Selektive Glukokortikoid-Rezeptor-Agonisten (SEGRA), die ebenfalls eine neue, große Wirkstoffklasse mit unterschiedlichen Substanzen darstellen, können möglicherweise auch in die Augenheilkunde Einzug finden und dazu beitragen, unerwünschte Wirkungen weiter zu reduzieren und die potenten Wirkungen der Kortikosteroide weiter in den Fokus zu rücken.

FAZIT

- Steroide bleiben ein wichtiger Bestandteil unserer Behandlungsoptionen.
- Sie weisen vielfältige biologische Wirkungen auf – je nach Molekülstruktur, Galenik, Applikationsform und -dauer.
- Behandlungszeitraum mit topischen Kortikosteroiden beträgt bei vielen Indikationen zwischen zwei und sechs Wochen.
- Visköse Zubereitungen wie Salben oder Gele verlängern die Kontaktzeit auf der Augenoberfläche und erreichen eine höhere Wirkstoffkonzentration.
- Eine gezielte Wahl des Wirkstoffes entsprechend der Indikation ist entscheidend.
- Eine Oberflächenproblematik ist häufig mit topischen Steroiden gut beherrschbar; möglichst Anwendung nicht konservierter Präparate.
- Bei intraokularen Entzündungen sind eine intensive Behandlung und der Einsatz gut penetrierender Kortikosteroide erforderlich.
- Diesbezüglich sind Dexamethason, Prednisolon oder Loteprednol zu bevorzugen, wobei Loteprednol auch bezüglich eines intraokularen Druckanstieges ein gutes Sicherheitsprofil aufweist.

LITERATUR

1. Fung AT et al. Local delivery of corticosteroids in clinical ophthalmology: A review. *Clin Exp Ophthalmol* 2020;48:366–401
2. Gaballa SA et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. *Drug Deliv Transl Res* 2021;11: 866–893
3. Barton M et al. Twenty years of the G protein-coupled estrogen receptor GPER: historical and personal perspectives. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;176:4–15
4. Weiner G. Corticosteroids – still our best weapon against inflammation – when used wisely, *American Academy of Ophthalmology, EyeNet* 2013 Feb;12(2):44–53
5. Pleyer U et al. Intraocular pressure effects of common topical steroids for post-cataract inflammation: are they all the same? *Ophthalmol Ther* 2013;2:55–72
6. Cantrill HL et al. Comparison of in vitro potency of corticosteroids with ability to raise intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1975 Jun;79(6):1012–1017
7. Comstock TL, Sheppard JD. Loteprednol etabonate for inflammatory conditions of the anterior segment of the eye. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19(4):337-335
8. Breusegem C et al. Predictive value of a topical dexamethasone provocative test before intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009 Feb; 50(2):573–576. doi: 10.1167/iiov.08-2625
9. Manabe S et al. Nonenzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. *J Clin Invest* 1984;74:1803–1810
10. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5(2):75–92
11. DEWS-2 Report 2017. http://www.tfosdewsreport.org/report-tfos_dews_ii_report/36_36/de/#A52 (Zugriff: 12.05.2022)
12. Stevenson W et al. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012;130:90–100
13. Galletti JG et al. Mucosal immune tolerance at the ocular surface in health and disease. *Immunology* 2017;150:397–407
14. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG). Leitlinie Nr. 11 „Trockenes Auge“ (Sicca-Syndrom) und Blepharitis. Stand 2019
15. Pleyer U et al. Wenn Tränenersatzmittel nicht mehr ausreichen: die Bedeutung von Entzündungsprozessen beim Trockenen Auge. *Praktische Aspekte einer antientzündlichen Therapie des Trockenen Auges. Klin Monbl Augenheilkd* 2020;237:655–668
16. Beckman K et al. Loteprednol Etabonate for the Treatment of Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020;36:497–511
17. Wirths G et al. Therapie aktuell, Konjunktivitis – Ursachen und Behandlung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), April 2015. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201502/048h/index.php> (Zugriff: 12.05.2022)
18. Pleyer U et al. Keratokonjunktivitis vernalis. *Ophthalmologe* 2015;112:177–192
19. Oner V et al. Topical loteprednol etabonate 0.5% for treatment of vernal keratoconjunctivitis: efficacy and safety. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:312–318
20. BVA, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, DOG, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Leitlinie Nr. 14, Uveitis anterior, Stand 11.10.2010
21. McGhee CN. Pharmacokinetics of ophthalmic corticosteroids. *Br J Ophthalmol.* 1992; 76:681–684.
22. Dua HS et al. Treatment of Post-operative Inflammation following Cataract Surgery – A Review. *Eur Ophth* 2012;6:98–103
23. Cho H et al. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. *Clin Ophthalmol* 2009;3:199–210
24. Aptel F et al. Management of postoperative inflammation after cataract and complex ocular surgeries: a systematic review and Delphi survey. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1–10.
25. Lobo C. Pseudophakic Cystoid Macular Edema, *Ophthalmologica* 2012;227:61–67

26. Ray S et al. Pseudophakic cystoid macular edema. Semin Ophthalmol 2002;17(3-4): 167–180
27. Bertelmann T et al. Pseudophakic cystoid macular oedema. Klin Monatsbl Augenheilk 2012;229:798–811
28. Samanta A et al. Incidence of cystoid macular edema in diabetic patients after phacoemulsification and free radical link to its pathogenesis. Br J Ophthalmol 2014;98:1266–1272
29. Wielders LHP et al. European multicenter trial of the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in nondiabetics: ESCRS PREMEDI study report 1. J Cataract Refract Surg 2018;44:429–443
30. Gupta PK et al. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation. J Cataract Refract Surg 2018;44:1090–1096
31. Starr CE et al. An algorithm for the preoperative diagnosis and treatment of ocular surface disorders. J Cataract Refract Surg 2019;45:669–684
32. Bandello F et al. Group LEADER-7 Investigators. One week of levofloxacin plus dexamethasone eye drops for cataract surgery: an innovative and rational therapeutic strategy. Eye 2020;34:2112–2122
33. Rajpal RK et al. Loteprednol etabonate ophthalmic gel 0.5% following cataract surgery: integrated analysis of two clinical studies. Adv Ther 2013;30:907–923

Autor

Prof. Dr. Uwe Pleyer, FEBO
Charité
Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Dept. Ophthalmology
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: Anastassiya – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



NOTIZEN

NOTIZEN

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zum Einsatz von Kortikosteroiden in der Ophthalmologie ist korrekt?

- Sie entfalten eine schwache antientzündliche Wirkung.
- Sie werden in der Augenheilkunde aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt.
- Sie werden aufgrund ihres raschen Wirkeintrittes und ihrer antientzündlichen, antiproliferativen und antiallergischen Wirkung bei verschiedenen Erkrankungen des Auges eingesetzt.
- Sie werden aufgrund ihrer selektiven antientzündlichen Wirkung ausschließlich zur Behandlung einer chronischen Uveitis eingesetzt.
- Sie haben nicht steroidale Antiphlogistika in der Augenheilkunde abgelöst.

? Welche Aussagen bezüglich der Wirkstärke ist korrekt?

- Kortikosteroide zeichnen sich durch langsamen Wirkeintritt und eine geringe biologische Wirkstärke aus.
- Loteprednol und Dexamethason zeichnen sich im Vergleich zu Kortison in vivo durch eine über sechsfach stärkere biologische Wirkstärke aus.
- Kortison weist die höchste biologische Wirkstärke auf.
- Es gibt keine Unterschiede hinsichtlich der biologischen Wirkstärke.
- Hydrocortison oder Fluorometholon weisen eine höhere biologische Wirkstärke als Dexamethason.

? Welche Aussage bezüglich des Nebenwirkungsprofils ist korrekt?

- Kortikosteroide sind völlig frei von Nebenwirkungen.
- Alle Kortikosteroide wiesen ein identisches Nebenwirkungsprofil auf.
- Einzige Nebenwirkung von Kortikosteroiden ist vorübergehender Geschmacksverlust.

- Je höher die Wirkstärke, desto geringer Nebenwirkungen wie Augeninnendruckanstieg und Kataraktbildung.
- Ester-Steroide wie Loteprednol haben bei hoher biologischer Wirkstärke ein relativ geringes Risiko für einen Augeninnendruckanstieg und eine Kataraktbildung.

? Wann sollten Augeninnendruckkontrollen bei topischer Kortikosteroidtherapie erfolgen?

- Sie sind gar nicht erforderlich.
- Nach zwei Wochen
- Nach acht Wochen
- Nach einem Tag
- Nach vier Wochen

? Welche Therapie wird bei akuter anteriorer Uveitis in der Leitlinie empfohlen?

- (Hochfrequente) Behandlung mit hochpotenten topischen Kortikosteroiden wie Dexamethason 0,1 % oder Prednisolonacetat 1 %
- Einwöchige Behandlung mit Hydrocortison
- Dauerhafte Behandlung mit Fluorometholon
- Intensive antibiotische Therapie über sechs Wochen
- Intensive Therapie mit Antihistaminika

? Was sollte bei der Diagnose einer anterioren Uveitis außerdem erfolgen?

- Eine intensive antibiotische Therapie
- Eine intensive Therapie mit Antihistaminika
- Eine Abklärung (Anamnese/Labordiagnostik) auf bestehende systemische Grunderkrankung
- Weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen sind nicht erforderlich.
- Eine intravitreale Therapie mit Inhibitoren von Wachstumsfaktoren

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Was empfiehlt die Leitlinie hinsichtlich einer anti-entzündlichen Therapie des trockenen Auges?

- Eine anti-entzündliche Therapie ist überflüssig, weil das trockene Auge keine entzündliche Ursache hat.
- Im Therapiealgorithmus wird bereits ab Stufe 2 eine anti-entzündliche Therapie empfohlen.
- Eine anti-entzündliche Therapie sollte keinesfalls erfolgen, weil diese die Problematik eines trockenen Auges verstärkt.
- Im Therapiealgorithmus wird erst in der letzten Stufe eine anti-entzündliche Therapie empfohlen.
- Die anti-entzündliche Therapie soll die Behandlung mit Tränenersatzmitteln ersetzen.

? Was bedeutet „Bridging“ im Zusammenhang mit trockenem Auge?

- Die Zeit bis zum Beginn der anti-entzündlichen Therapie wird mit Tränenersatzmitteln überbrückt.
- Die Zeit bis zum Beginn der anti-entzündlichen Therapie wird mit Antibiotika überbrückt.
- Therapiebeginn (zwei bis sechs Wochen) mit Kortikosteroid (rascher Wirkeintritt), parallel dazu Therapie mit Ciclosporin (langsamerer Wirkeintritt) starten.
- Therapiebeginn (zwei bis sechs Wochen) mit Ciclosporin (rascher Wirkeintritt), parallel dazu Therapie mit Kortikosteroid (langsamerer Wirkeintritt) starten.
- Die Zeit bis zum Beginn der anti-entzündlichen Therapie wird mit antiallergischen Augentropfen überbrückt.

? Welche Aussage zum Anteil von Kataraktpatienten mit Oberflächenproblematik ist richtig?

- Wie auch in der übrigen Bevölkerung ist der Anteil mit 10 % relativ gering und vernachlässigbar.
- Deutlich mehr als die Hälfte weist Anzeichen eines trockenen Auges auf, die ASCRS empfiehlt präoperative Abklärung und bei Bedarf auch anti-entzündliche Therapie.
- Das trockene Auge spielt im Zusammenhang mit Kataraktoperationen keine Rolle.
- Ein hoher Anteil an Kataraktpatienten weist Anzeichen eines trockenen Auges auf, die ASCRS empfiehlt eine Behandlung erst nach dem Eingriff.
- Etwas weniger als die Hälfte weist Anzeichen eines trockenen Auges auf, die ASCRS empfiehlt postoperative Abklärung und antibiotische Therapie.

? Welche Effekte zeigte Loteprednol bei Patienten mit Entzündungszuständen nach Kataraktchirurgie?

- Keine
- Es kommt zwar zur Verbesserung der Entzündungsproblematik, allerdings bei massiven Augeninnendruckanstiegen.
- Nur minimale, nicht signifikante Verbesserung des Entzündungsstatus
- Subjektives Befinden und Entzündungszustand wurden rasch deutlich verbessert, bei minimalem Risiko für einen Augeninnendruckanstieg.
- Zwar Verbesserung des Entzündungsstatus, allerdings bleibt der wahrgenommene Schmerz unverändert.