

Medikamente: Was gibt es ? Was kommt in naher Zukunft ?



Lutz E. Pillunat

Universitäts-Augenklinik Dresden



Ziel der Glaukomtherapie

- Erhalt des Gesichtsfeldes und des Sehnerven
- Erhalt der Lebensqualität des Patienten

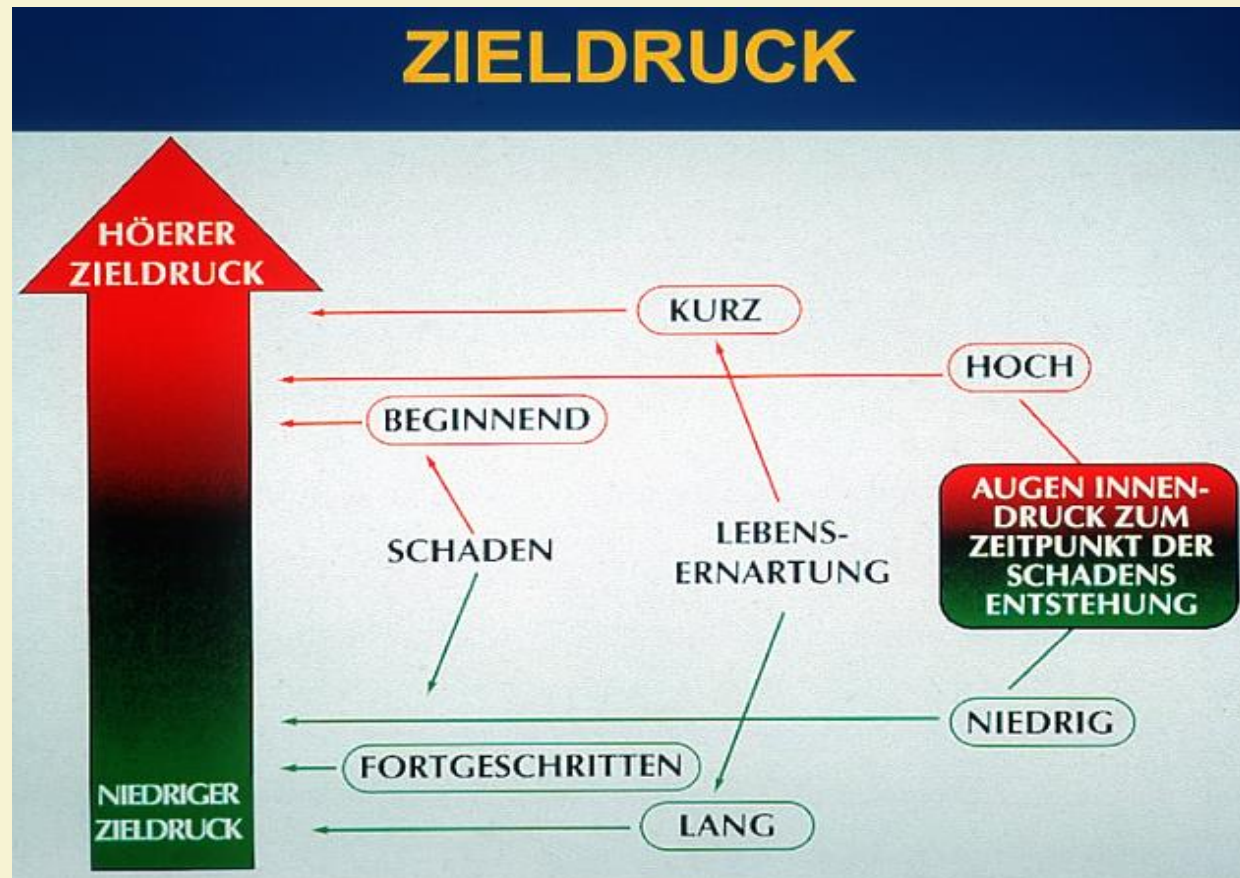


Zieldruck

- **Definition:** Der Augeninnendruck, bei dem keine Progression von Sehnervenschaden und Gesichtsfelddefekten zu beobachten ist.
- **Praktisches Vorgehen:** Senkung des IOD um 30% bezogen auf den unbehandelten Ausgangsdruck (Schadensdruck !)

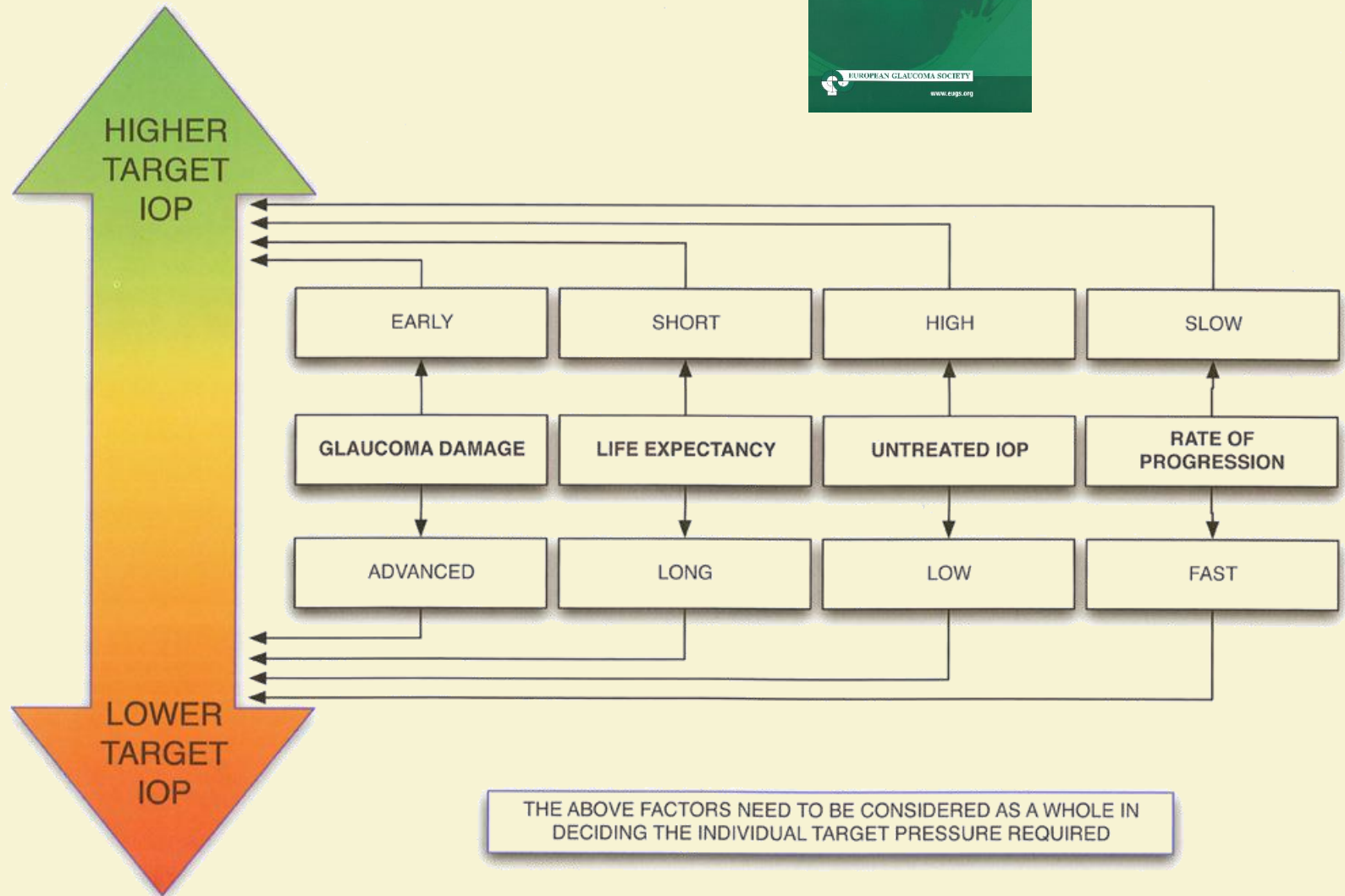
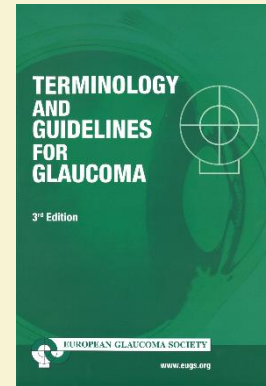


Zieldruck 2002



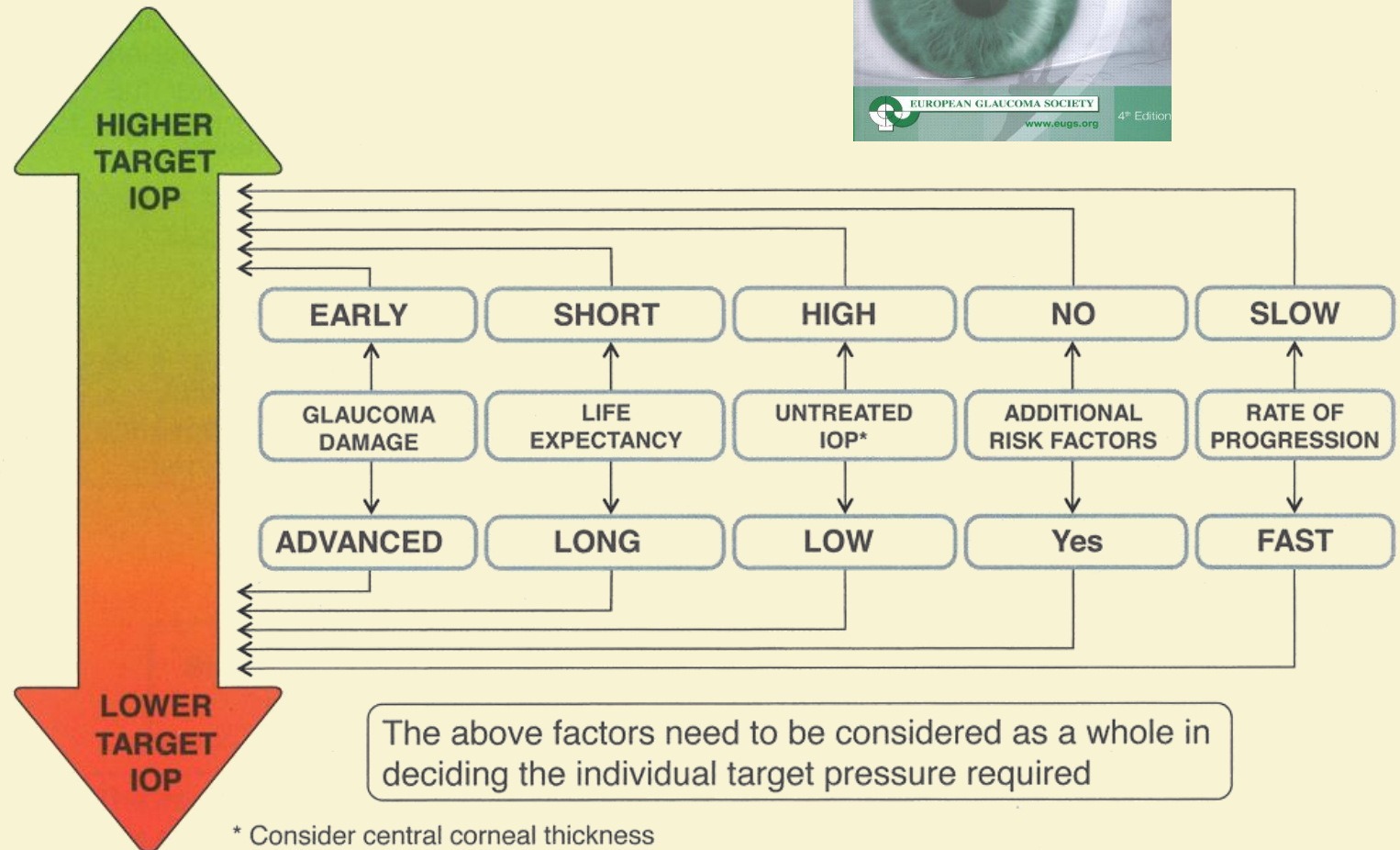
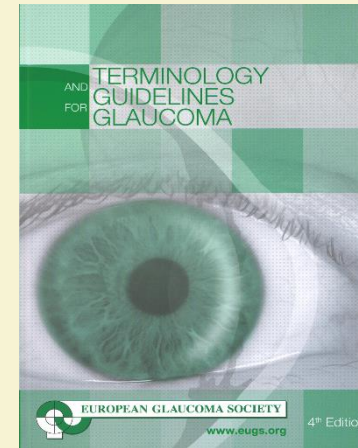


Zioldruck 2008



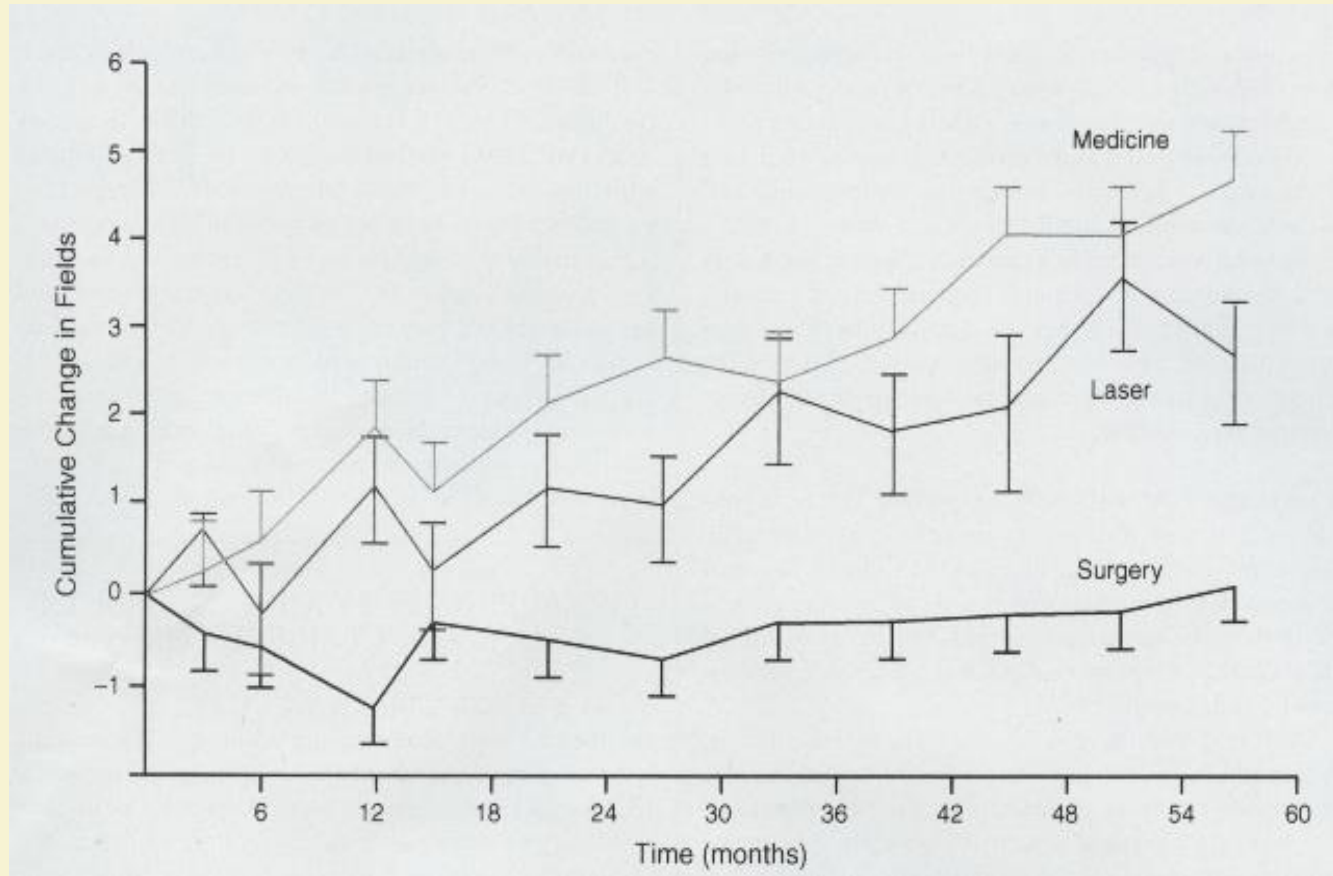


Zioldruck 2014





Migdal, Gregory, Hitchings: Ophthalmology 1994**



**** letzter Patienteneinschluß 1989**



Pharmakotherapie des Glaukoms 1989

- **Adrenergika**
- **Betarezeptorenblocker**
- **Parasympathomimetika**
- **Alpha 1 – Agonisten** (Clonidin)
- **Orale Carboanhydrasehemmer**



IOD - senkende Pharmakotherapie des Glaukoms 2016

- **Adrenergika**
- **Betarezeptorenblocker**
- **Parasympathomimetika**
- **Alpha 1& 2 - Agonisten**
- **Carboanhydrasehemmer (oral/lokal)**
- **Prostaglandinanaloga**
- **Prostamide**
- **Kombinationstherapeutika**
- **Unkonservierte Therapie (→ Compliance/Verträglichkeit)**



Zieldruck

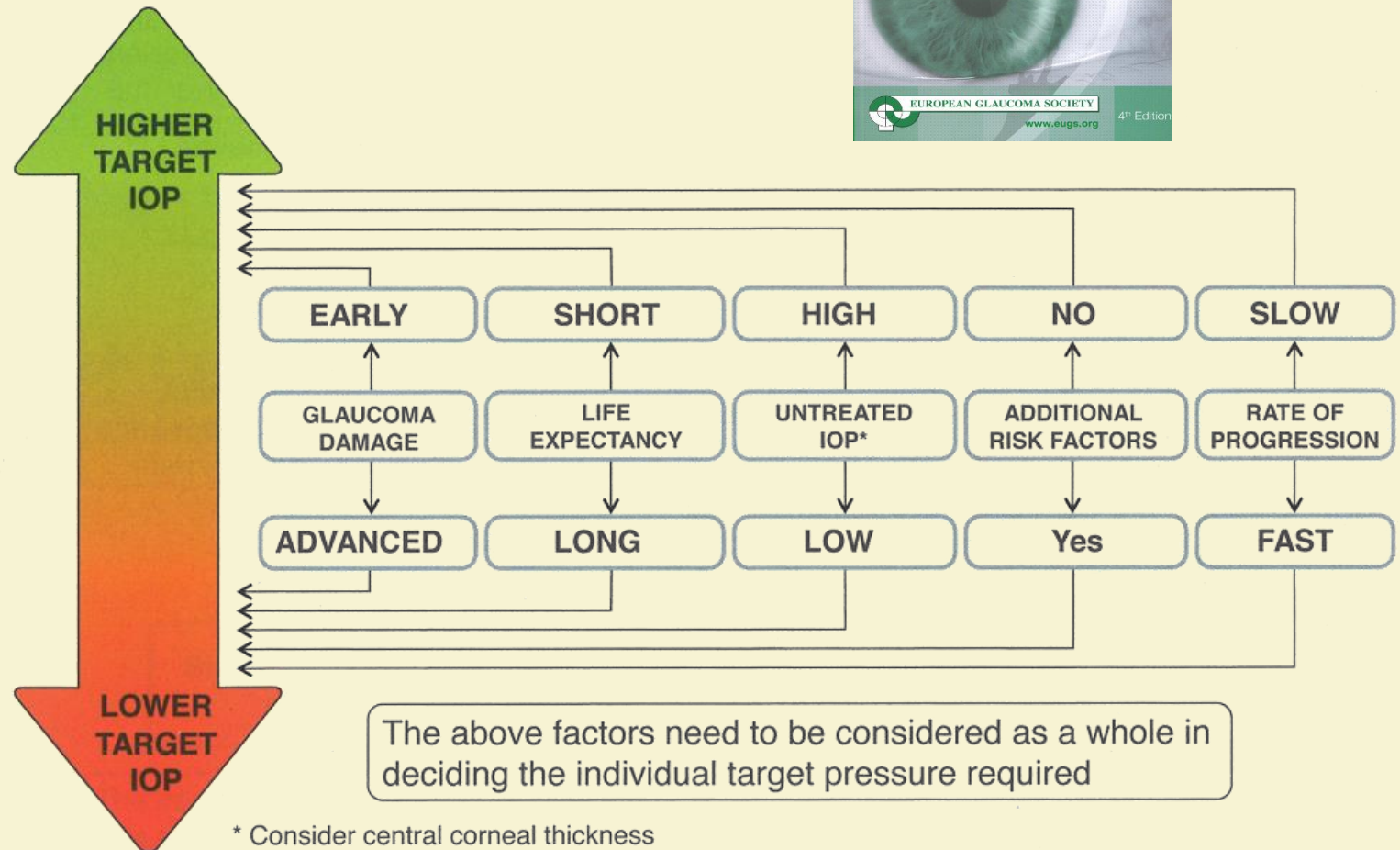
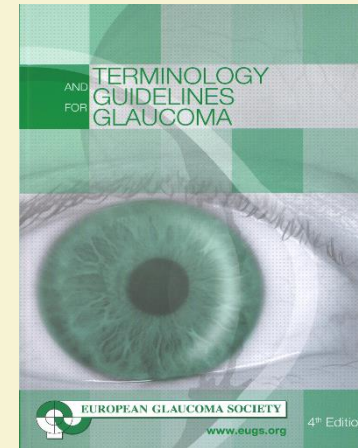
- **Chirurgische
Therapie**

- **Medikamentöse
Therapie**

Nutzen – Risiko - Relation



Zioldruck 2014





The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)

- Ziel : Ist eine initiale medikamentöse Glaukomtherapie genauso effektiv wie ein primäre Operation ?
- 5 Jahre

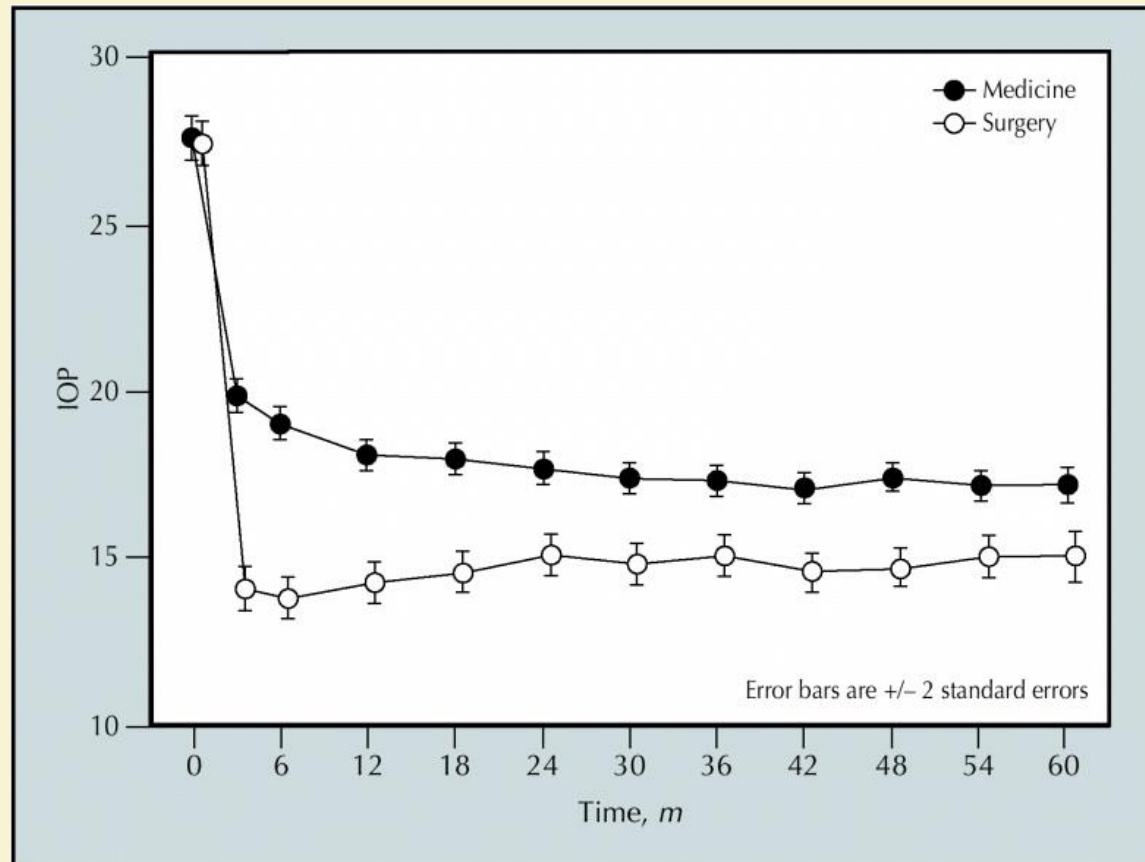


The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)

- Ziel :Erreichung eines vorbestimmten niedrigen Zieldruckes
- Methoden:
- primäre Trabekulektomie mit/ohne Antimetaboliten
- medikamentöse IOD - Senkung
- Patienten: 607 neu diagnostizierte Glaukompatienten

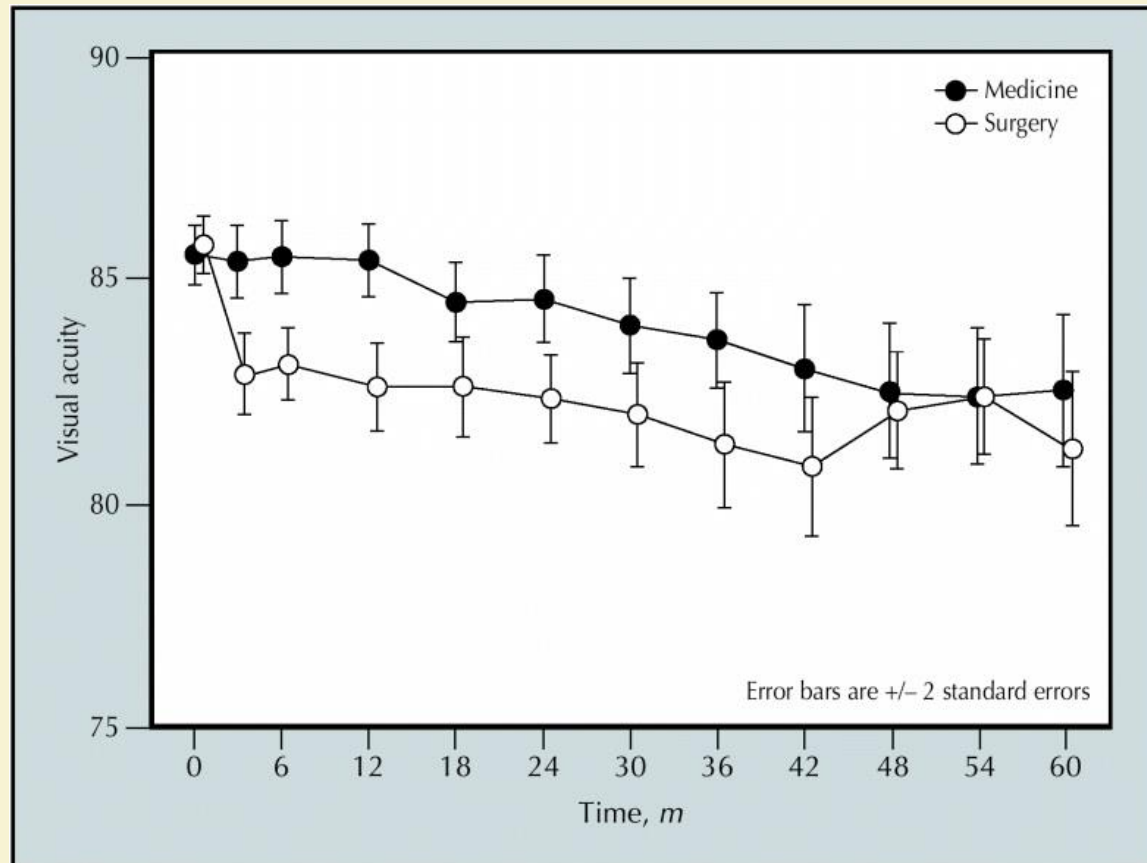


The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)



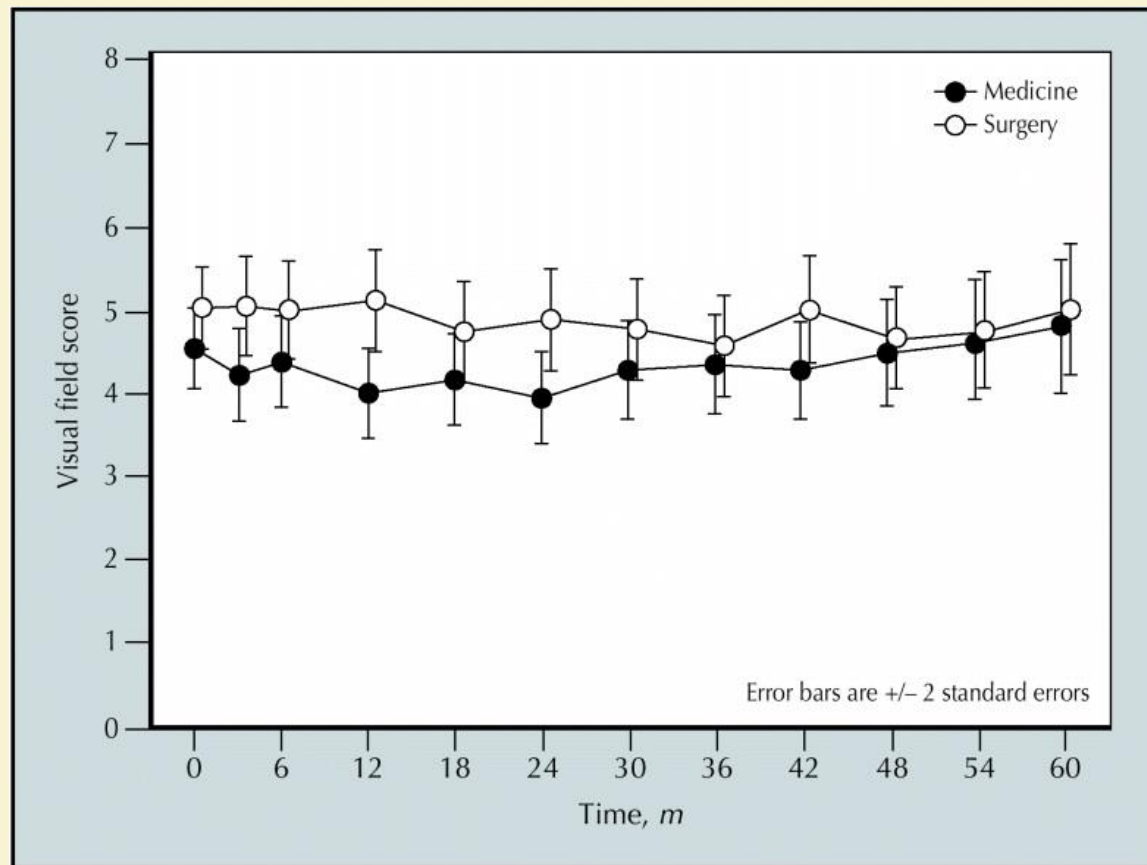


The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)





The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)





The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS)

- 5 Jahre
- Gesichtsfeldentwicklung **nicht
signifikant** unterschiedlich in
beiden Behandlungsgruppen



Ausblick auf neue Substanzen - Übersicht -

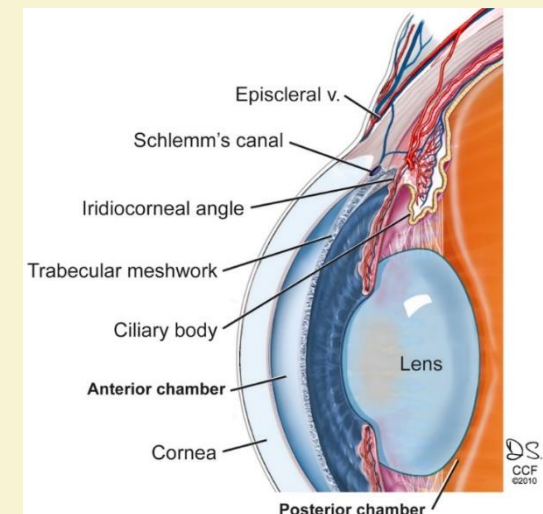
- **Rho – Kinase Inhibitoren**
- **Selektive Andenosin Mimetika**
- **Stickoxid freisetzende Prostanoid Agonisten**
- **Innovative Applikationsmethoden**
 - **Intrakanalikuläre Applikation**
 - **Intrakamerale Applikation**



Rho Kinase/NET Inhibitoren

- Wirkmechanismus -

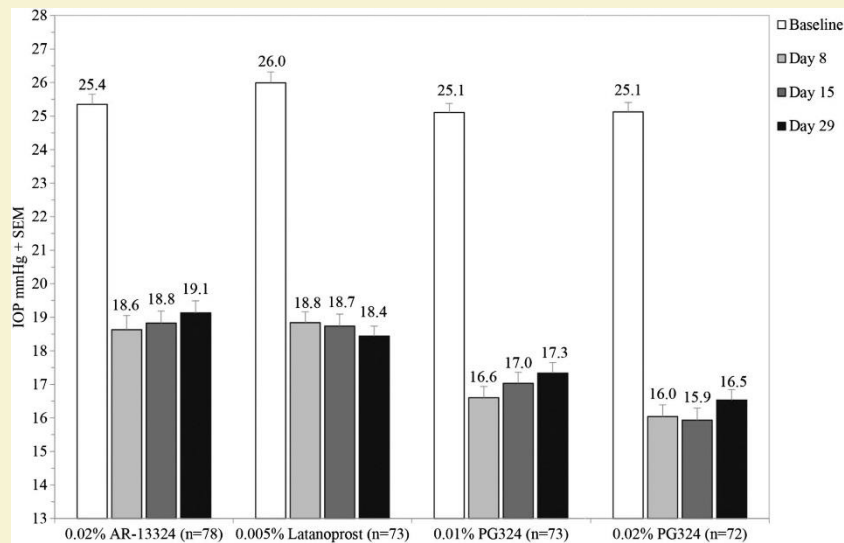
- Rho – Kinase Inhibitoren erhöhen den Abfluß durch das Trabekelmaschenwerk
- Rho-Kinase Inhibitoren reduzieren die Bildung von Kammerwasser durch Blockierung des NET (norepinephrine transporter)
- Senkung des episkleralen Venendruckes
- **Keine** Beeinflußung des uveo-skleralen Abflusses





Ausblick auf neue Substanzen

- AR-13324 + Latanoprost /Rhocklatan = PG324 -



Richard A Lewis et al. Br J Ophthalmol 2016;100:339-344



Zusammenfassung Rho – Kinase Inhibitoren

- **Deutliche IOD – Senkung, aber schwächer als Latanoprost (AR-13324)**
- **Starke Wirksamkeit in Kombination mit Latanoprost (PG324 – Rocklatan)**
- **Senkt den episkleralen Venendruck**
- **Scheinen unabhängig vom Ausgangsdruck zu wirken, also auch effektiv bei niedrigem Ausgangs - IOD**
- **Vielleicht daher ideale Substanz zur Therapie des Normaldruckglaukoms**



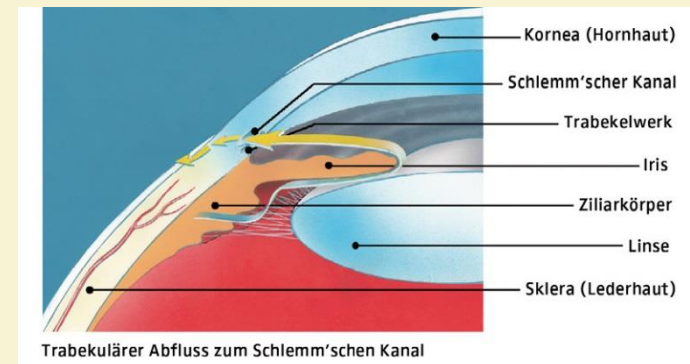
Ausblick auf neue Substanzen - Übersicht -

- **Rho – Kinase Inhibitoren**
- **Selektive Andenosin Mimetika**
- **Stickoxid freisetzende Prostanoid Agonisten**
- **Innovative Applikationsmethoden**
 - **Intrakanalikuläre Applikation**
 - **Intrakamerale Applikation**



Trabodenoson – INO 8875 (Inotek)

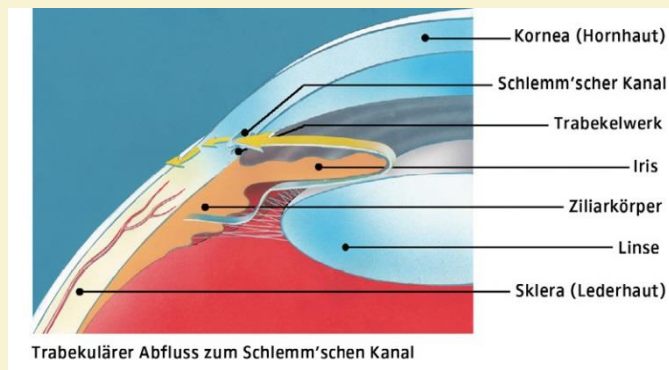
- Selektiver Adenosin Agonist
- Wirkt selektiv auf den Adenosin 1 Rezeptor Subtyp
- Verbessert den Abfluss über das TMW
- Eine Stimulierung des Adenosin A1 Rezeptors im TMW führt zu einer signifikanten Erhöhung des Metabolismus im TMW
- Ähnlicher Wirkmechanismus wie bei der SLT ????





Trabodenoson – INO 8875 (Inotek)

- Phase II Studien
- 144 Patienten randomisiert auf Trabodenoson vs Placebo
- Teil 1: Placebo vs 20 – 500 µg Trabodenoson (Dosisfindung)
- Teil 2: Placebo vs 500 µg Trabodenoson/ 2x täglich
- IOD – Senkung (500 µg) vs Placebo: 6,5 mmHg
- IOD – Senkung wird mit länger dauernder Behandlung stärker





Ausblick auf neue Substanzen - Übersicht -

- **Rho – Kinase Inhibitoren**
- **Selektive Andenosin Mimetika**
- **Stickoxid freisetzende Prostanoid Agonisten**
- **Innovative Applikationsmethoden**
 - **Intrakanalikuläre Applikation**
 - **Intrakamerale Applikation**



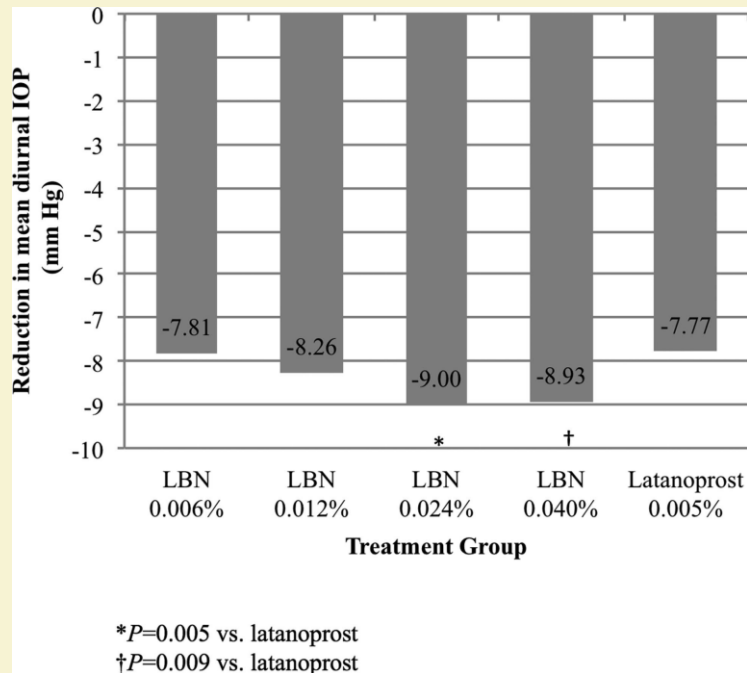
Latanoprostene – Bunod (Bausch & Lomb)

- Stickoxid freisetzender Prostanoid Agonist
- Schnelle intraokulare Metabolisierung in Latanoprost und Butanediol Mononitrat
- Latanoprost erhöht den uveo-skleralen Abfluß
- Butanediol Mononitrat bewirkt über eine Erhöhung des Stickoxids (NO) eine Relaxation des TMW und des Schlemm'schen Kanals

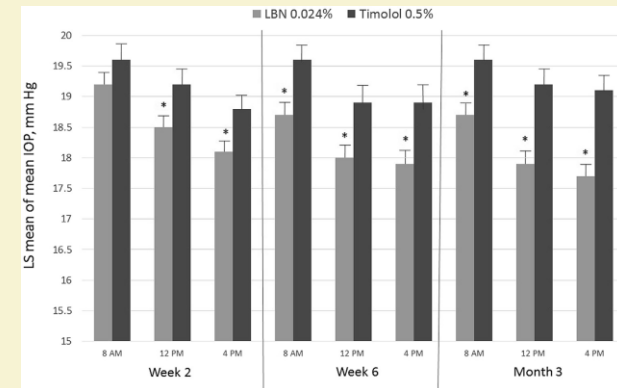




Latanoprostene - Bunod



R.N. Weinreb et al.: Br.J.Ophthalmol. 2015;99:738-745



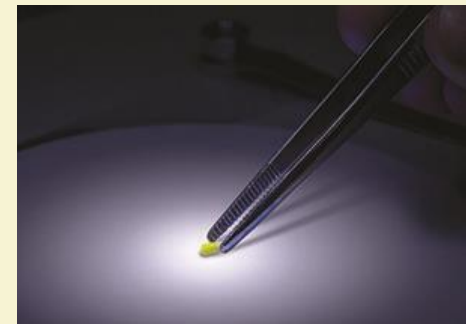
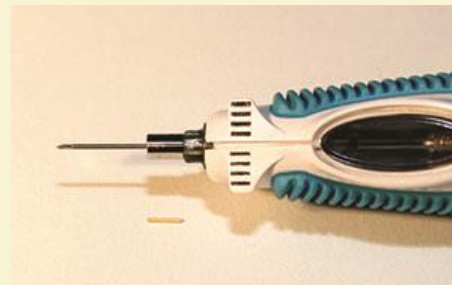
F.A. Medeiros et al.:
Am.J.Ophthalmol. 2016;168:250 -259





Innovative Applikationsformen

- **Bimatoprost – intrakamerales Implant (Allergan)**
- **Travoprost – intrakamerales Implant (Envisia Therapeutics)**
- **Latanoprost – intrakanalikuläres Implant(L-PPDS,Mati Therapeutics)**
- **Travoprost – intrakanalikuläres Implant (OTX-TP,Ocular Therapeutics)**
- **Latanoprost – intrakamerales Implant (Pfizer, pSivida)**

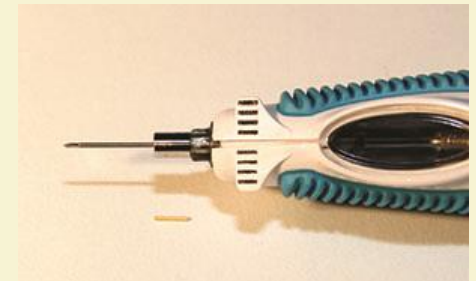
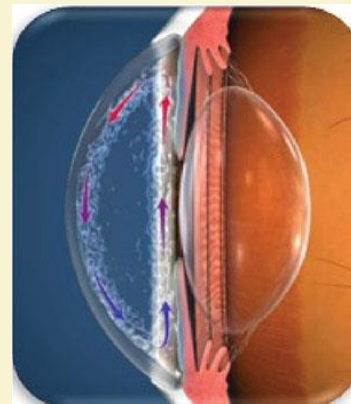




Innovative Applikationsformen

- intracamerales Implantate (keine Pubmed-Daten) -

- **Bimatoprost – intrakamerales Implant (Allergan)**
- **Travoprost – intrakamerales Implant (Envisia Therapeutics)**
- **Latanoprost – intrakamerales Implant (Pfizer, pSivida)**

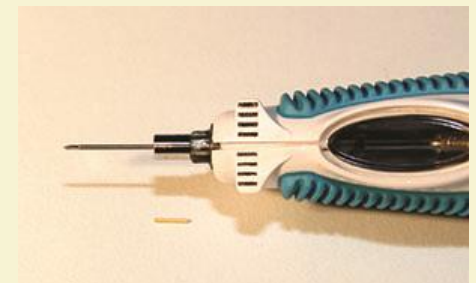
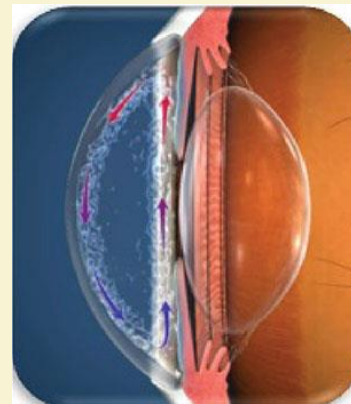




Innovative Applikationsformen

- intracamerales Implantate (keine Pubmed-Daten) -

- **Bimatoprost – intrakamerales Implant (Allergan)**
- Phase II: 7,2 – 9,5 mmHg IOD – Senkung (je nach Konzentration), Partnerauge mit Bimatoprost AT 0,03%: 8,4 mmHg IOD – Senkung nach 4 Monaten
- IOD – Senkung nach 4 Monaten bei 92%, nach 6 Monaten bei 71% der Patienten

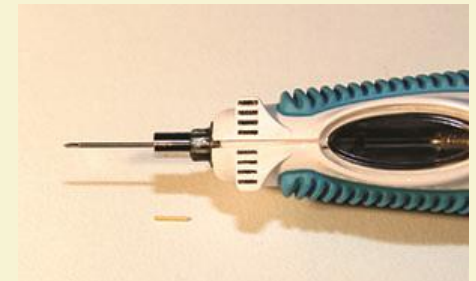
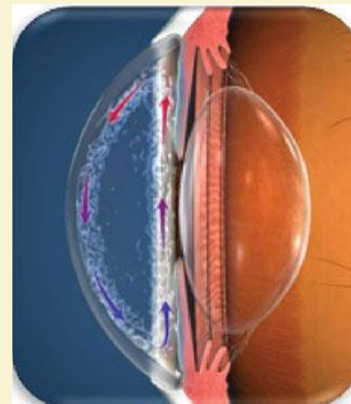




Innovative Applikationsformen

- intracamerales Implantate (keine Pubmed-Daten) -

- **Travoprost – intracamerales Implant (ENV515, Envisia Therapeutics)**
- Phase II b: 6,7 mmHg IOD – Senkung (28%) nach 25 Tagen vergleichbar mit Travatan Z am Partnerauge
- **Latanoprost – intracamerales Implant (Pfizer, pSivida)**
- Keine Daten – Phase I Studie läuft

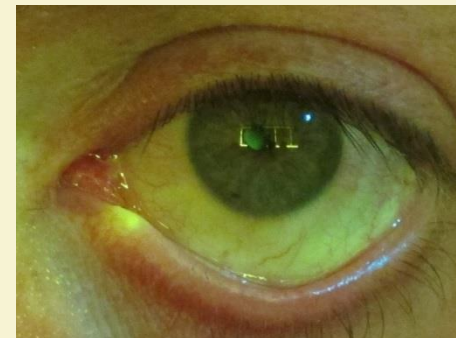
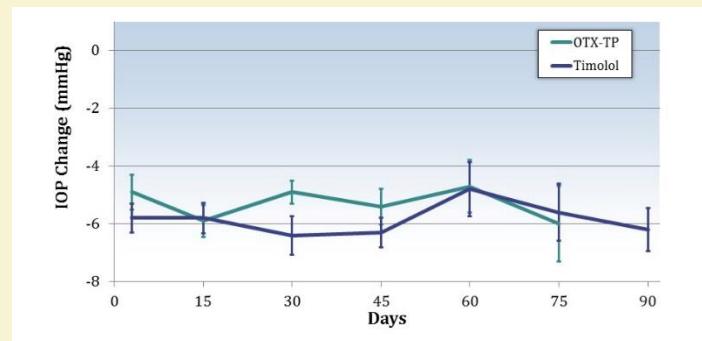




Innovative Applikationsformen

- intrakanalikuläre Implantate (keine Pubmed-Daten) -

- **Travoprost – intrakanalikuläres Implant (OTX-TP,Ocular Therapeutics)**
- Wirkstoff ist im „Punctum Plug“ enthalten und wird freigesetzt
- Phase IIb Studie vs Timolol AT
- 91% der Wirkung war nach 60 Tagen vorhanden, 48% nach 90 Tagen

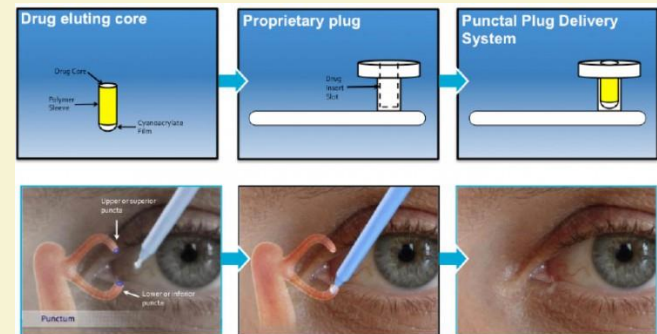
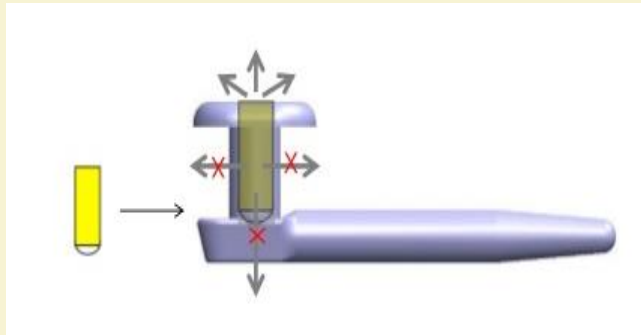




Innovative Applikationsformen

- intracamerales Implantate (keine Pubmed-Daten) -

- **Latanoprost – intrakanalikuläres Implant**(L-PPDS = Latanoprost-punctal plug delivery system; Mati Therapeutics)
- 95 Patienten in Phase II behandelt mit 141µg Latanoprost Formulierung
- Durchschnittliche IOD – Senkung nach 12 Wochen ca. 20%, 5,7 mmHg unter Baseline





Zusammenfassung I

- In die „Zildruckabschätzung“ geht nicht nur der Augendruck ein, sondern auch andere wichtige Parameter
- Bei entsprechender „Zildruckabschätzung“ kann eine medikamentöse Behandlung einer chirurgischen Therapie gleichwertig sein
- Rho – Kinase Inhibitoren führen (insbesondere in Kombination mit Latanoprost) zur einer signifikanten IO – Senkung.
- Rho Kinase Inhibitoren senken den episkleralen Venendruck. Daher vielleicht ein guter Kandidat zur Therapie des NDG
- Trabdenoson wirkt ähnlich stark wie Prostaglandinanaloga, bei 2x täglicher Gabe und soll zur „Re – Juvenalisierung“ des TMW führen.



Zusammenfassung II

- **Latanoprostene – Bunod führt über einen dualen Mechanismus (Erhöhung des uveo-skleralen Abflusses und durch Erhöhung des trabekulären Abflusses) zu einer starken Drucksenkung.**
- **Zur Überwindung von mangelnder Adhärenz (>50% der Glaukumpatienten wenden ihre At nicht oder nicht regelmäßig an) können Implantate sinnvoll sein.**
- **Intrakamerale Implantate zeigen eine den AT vergleichbare IOD-Senkung, jedoch bis zu 4-6 Monaten**
- **Intrakanalikuläre Implantate zeigen eine etwas schwächere Wirkung**



Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Die Dresdner.

