



Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde



Dieser Vortrag wird durch VISUfarma B.V. unterstützt.

Pathogenese | Bedeutung in der Praxis | Therapien und Wirkstoffprofile

Warum ist der Patient mit trockenem Auge ein schwieriger Patient?

Dr. med. Dipl.-Phys. Carsten Grohmann
Facharzt für Augenheilkunde



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Offenlegung potentieller

- Interessenskonflikte

In den vergangenen 12 Monaten bestanden die folgenden finanziellen Verbindungen oder geschäftlichen Zugehörigkeiten

Art	Firma
1. Geschäftsbeteiligungen, Geschäftsführer, Eigentümer	
keine	keine
2. Beratungstätigkeit, Advisory Boards, Gutachten, bezahlte Autoren- o. Co-Autorentätigkeit, Referententätigkeit	
Beratungstätigkeit; Referententätigkeit	Siemens Healthcare GmbH; Visufarma
3. Studien-Teilnahme	
Studien-Teilnahme als Prüfarzt	Novartis, Santen, Bayer, Lilly, GSK, Gyroscope Therapeutics, Chiesi, Novo Nordisk, UK Erlangen
4. Reisestipendien, Forschungsstipendien, andere	
Reisestipendien; Forschungsstipendien	Novartis, Santen; Grimmke-Stiftung
5. Patentinhaber, Lizenzgebühren/Tantiemen	
keine	keine



Allgemeines & Pathogenese

Im Folgenden werden die Ursachen des trockenen Auges dargestellt.

Das trockene Auge – welche Symptome sind häufig?

- Augenbrennen und Augenreizungen
- Fremdkörpergefühl, Reibegefühl, Schmerzen (oft kommen Patienten bereits mit MRT der Orbita!)
- Photophobie
- Pruritus, “Müde Augen“
- Verklebte Augenlider
- Rote und Tränende Augen (Konjunktivaler Reiz)
- Verschwommenes Sehen, Visusminderung
- Kontaktlinsenintoleranz
 - Erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität!

Der Tränenfilm

- Gemisch aus >400 Substanzen
- **Drei Schichten!**
 - Lipidkomponente (0,1 μm , optisch wirkend \rightarrow „glatter Tränenfilm“, TAG und Phospholipide, Cholesterine, Ester). In Meibomdrüsen produziert („Meibum“).
 - Wässrige Phase (8 μm , Glucose, O₂-Diffusion, Lysozym, Proteine, Lactoferrin, Vitamine, Wachstumsfaktorn: ETF, TGF,...)
 - Muzinschicht (0,04 μm , „Ankopplung“ an Mikrovilli des Epithelzellen)

Das trockene Auge – welche Ursachen fallen spontan ein?

- Kontaktlinsen und Augenoperationen
- Hormonelle Schwankungen (Klimakterium, Orale Kontrazeptiva)
- Schilddrüsenerkrankungen
- Arzneimittel (Konservierungsmittel, Betablocker, Psychopharmaka,...)
- Allergien, Rosacea, Akne
- Diabetes mellitus
- Genetik: z.B. HLA DR5
- Rheumatische Erkrankungen (z.B. das Sjögren-Syndrom), GvHD
- Natürlicher Alterungsprozess, Office-Eye-Syndrom

Das trockene Auge

- Das trockene Auge ist eine Erkrankung, keine Befindlichkeitsstörung!

*Dry Eye Workshop: Das Trockene Auge ist eine **multifaktorielle Erkrankung** der Augenoberfläche charakterisiert durch einen **Verlust der Homöostase des Tränenfilmes** und begleitet von **okulären Symptomen**, bei denen Tränenfilminstabilität und **Hyperosmolarität sowie Entzündung** und ein Schaden der Augenoberfläche sowie **neurosensorische Störungen** eine ätiologische Rolle spielen. ¹*

- Zentrale Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung sind inflammatorische Prozesse.

*Das trockene Auge ist eine **multifaktorielle Erkrankung**, bei der eine **erhöhte Osmolarität** des Tränenfilms, eine **verringerten Produktion von Muzinen**, der **Zelltod von Becherzellen** und eine T-Zell-vermittelte **Entzündung** sowie die **Bildung von Zytokinen** beobachtet werden. ²*

- Die moderne Medizin sollte die Ursachen therapieren, nicht nur die Symptome. Leider viele Patienten nicht optimal versorgt.

¹ Report of the TFOS International Dry Eye Workshop II (TFOS DEWS II). Definition and Classification Report The Ocular Surface 15 (2017)

² Chauhan SK, Dana R Mucosal Immunol 2009; 2:375-376

Schlüsselmechanismen des trockenen Auges

- Tränenfilm-Instabilität
 - Hyperosmolarität
 - Apoptose
 - Entzündung
-
- Ausstieg durch zielgerichtete Diagnostik und Therapie!

Schlüsselmechanismen des trockenen Auges

- **Tränenfilm-Instabilität**
 - Gabe von Tränenersatzmitteln (wässrige Phase)
 - z.B. quervernetzte Hyaluronsäure
 - z.B. quervernetzte NaCarb.-Methylcell.
 - Carbomere
 - Tränenretention ggf.
 - Umweltfaktoren optimieren
 - Lipidschicht stabilisieren
 - Evaporation reduzieren

Das trockene Auge – Umweltfaktoren optimieren

- Gute Aufklärung des Patienten über die chronische Erkrankung mit nicht selten diffizilem Verlauf
- Auch kleine Schritte sind Erfolge!
- Zugluft vermeiden, Luftbefeuchtung
- Ausreichende Flüssigkeitsaufnahme
- Pausen einlegen bei PC-Arbeit, Bildschirm unter die Horizontale legen (kleinere Lidspalte) → weniger Verdunstung
- Aktives Blinzeln und Gähnen / Mundöffnung zur Tränenbildung

Schlüsselmechanismen des trockenen Auges

- **Tränenfilm-Instabilität**
 - Hypovolämisch (Lidpidschicht normal)
 - Gabe von Tränenersatzmitteln (wässrige Phase)
 - z.B. quervernetzte Hyaluronsäure
 - z.B. quervernetzte NaCarb.-Methylcell.
 - Tamaridinextrakt
 - Carbomere
 - Hydroxypropyl-Guar
 - Tränenretention ggf.
 - Umweltfaktoren optimieren
 - Hyperevaporativ (Lidpidschicht gestört)
 - **Lidpidschicht stabilisieren**
 - **Evaporation reduzieren**

Das trockene Auge – Lipidschicht stabilisieren

- **Durch spezielle Augentropfen Lipide zuführen**
 - Phospholipide (Tears again[®], Systana Balance[®])
 - Öle (z.B. Optive plus[®])
 - Triacylglyceride (z.B. Artelac lipids[®])
 - Mineralöle (z.B. Evotears[®], Cationorm[®])

Das trockene Auge – Lipidschicht stabilisieren

- **Lidkantenpflege und thermische Verfahren**

- Oft Blepharitis vorliegend
- Meibomdrüsen-Dysfunktion
- Pflege von Wimpern und Augenlidern (z.B. mit Teebaumöl-Schaum → Demodex) → z.B. Naviblef®
- Wärmebehandlung (> 40 °C, ca. 8 Minuten) → z.B. Meibopatch® 2x/tgl.
 - Oft erhöhter Schmelzpunkt von Meibum durch bakterielle Lipasen
- Lidkantenmassage
- Expression von Meibum mit dem Wattestäbchen
- Systemische Therapie mit Tetrazyklinen (mind. 3 Monate, Doxycyclin oder Erythromycin) → senkt Schmelzpunkt des Meibums, besserer Fluss, reduziert Entzündungen
- IPL modernes Verfahren

Schlüsselmechanismen des trockenen Auges

- **Tränenfilm-Instabilität**
 - Gabe von Tränenersatzmitteln (wässrige Phase)
 - z.B. quervernetzte Hyaluronsäure
 - z.B. quervernetzte NaCarb.-Methylcell.
 - Tamaridinextrakt
 - Carbomere
 - Hydroxypropyl-Guar
 - **Tränenretention ggf.**
 - Umweltfaktoren optimieren
 - Lipidschicht stabilisieren
 - Evaporation reduzieren

Das trockene Auge – Wirkstoffe

- Carboxymethylcellulose (CMC)
 - hydratisiert die Augenoberfläche
 - mukoadhäsive Eigenschaften
 - schützt die Zellen durch Bindung an die korneale und konjunktivale Oberfläche
 - z.B. VisuXL® gel, Artelac®
- Hyaluronsäure (ggf. Quervernetzt)
 - Epithelwachstum anregend
 - Hydratisiert die Oberfläche
 - z.B. VisuXL® + CoQ10, Artelac® Splash



Das trockene Auge – Tränenretention

- Hypovolämische Störung (Schirmer Test!)
 - Punctum Plugs für passageren Verschluss der Tränenwege
 - Dauerhafte Tränenwegsokklusion (Verödung, Implantate, Chirurgie)

Schlüsselmechanismen des trockenen Auges

- **Hyperosmolarität**
 - Messbar mittels z.B. TearLab®
 - Osmotischer Druck → “Saugt“ Epithelzellen aus → Dehydriert → Volumenanstieg → Apoptose, Stippung
 - Hypotone Tränenersatzmittel
 - (z.B. Thealoz Duo®; Hyabak®; Cationorm®)
 - Osmoprotektive Therapie
 - (z.B. Thealoz Duo®, Trehalose, Systane® Bal., Glycerol, Cationorm®)

Schlüsselmechanismen des trockenen Auges

- **Apoptose**
 - Prävention des Zellverlusts
 - Omega-3-Fettsäuren?
 - Autologe Serumaugentropfen
 - DREAM-Studie¹
 - Dry Eye Assessment and Management Research Group
 - Omega-3-Fettsäuren (Fischöl) vs. Olivenöl
 - Kein Unterschied
 - Wenig pos. Verbesserungen

Schlüsselmechanismen des trockenen Auges

- **Entzündung**
 - Prävention des Zellverlusts
 - Autologe Serumaugentropfen
 - Entzündungshemmende Therapie
 - Steroide
 - Ciclosporin
 - Coenzym Q10
 - Liftegrast (keine Zulassung in EU → Integrinantagonist)
- **Quantifizierung**
 - BedSide Test MMP9
 - MMP9 als Biomarker für Entzündungsaktivität
 - FarbELIZA
 - 40 ng/ml Sensitivität für Test

Das trockene Auge – Autologe Serumaugentropfen

- Herstellung durch Zentrifugieren von Vollblut (geronnen) → Serumröhrchen + Antibiotikum + NaCl
 - Warum Serumaugentropfen?
 - Auf Vorrat produzieren → Einfrieren!
 - TGF-Beta → Wachstumsfaktor
 - NGF → Neuronaler Wachstumsfaktor
 - Vitamin A, Lysozym → Höhere Konzentration als im Tränenfilm
 - Antiinflammatorisch wirksam

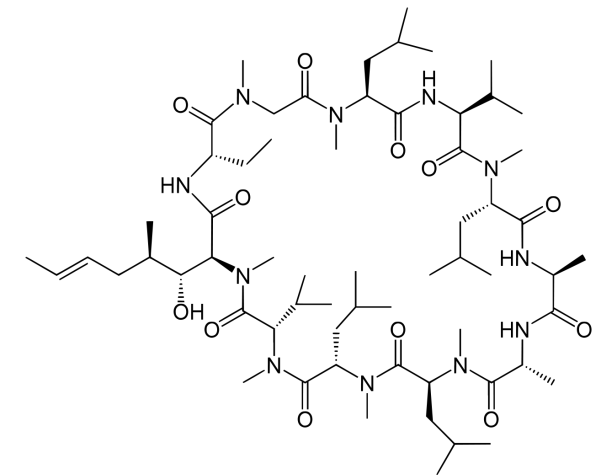
Das trockene Auge – Was ist das Problem mit den Konservierungsmitteln?

- **Hersteller müssen Stabilität, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Sterilität sicherstellen**
 - Bei der Herstellung kein Problem. Aber nach erstem Öffnen?!
 - Quartäre Ammoniumsalze (Cetrimid, Benzalkoniumchlorid) → Gram positive Keime!
 - Quecksilberderivate (Thiomersal) → Oft Allergien vom Spättyp, selten
 - „Sanfte Konservierungsmittel“, die im Tränenfilm zerfallen: Purite[®], Oxyd[®], Sofzia[®]
- **Welche Wirkungen hat Benzalkoniumchlorid am Auge?**
 - Kontaktallergie
 - Tensidwirkung der Moleküle → Inaktivieren Bakterien durch “Auswaschen“ ihrer Membran
 - Tensidwirkung aber auch an Membranen von Epithel → Apoptose, Nekrose, **Entzündung**
 - Verlust von Becherzellen, Reduktion der Break-Up-Time ¹
 - Führt zum Aufreißen des Tränenfilms durch Destabilisierung der Lipidschicht → Erhöhte Verdunstung
 - Verlust von Becherzellen → Reduzierte Muzinschicht, schlechte Adhärenz des Tränenfilms an der Hornhaut
 - Intraokuläre Wirkungen?

¹ Lin Z et al. Mol Vis. 2011; 17:257-64

Wirkstoffprofil – Ciclosporin: Zeitschiene

- 1969 Pilze in Norwegen im Boden nachgewiesen und extrahiert (*Tolypocladium* spp.)
- 1973 Wirkstoff Ciclosporin wurde isoliert und weiter untersucht (antimykotische Wirkung)
- 1976 Immunsuppressive Eigenschaften im Tierversuch
- 1983 Einsatz in der Transplantationsmedizin (nicht myelotoxisch)
- Ciclosporin: Cyclisches Peptid (11 Aminosäuren)



Wirkstoffprofil – Ciclosporin: Wirkprinzip

- Ciclosporin: Cyclisches Peptid (11 Aminosäuren)
- Bindet an Cyclophilin A → hemmt Calcineurin
- Calcineurin aktiviert NF-AT → Transkriptionsfaktor → Zytokine wie IL-2 (Immunsuppressiv)
- Reduziert IL-2 und TNF-Alpha → Wirkt auch entzündungshemmend
- Systemische Nebenwirkungen (Nierenfunktion eingeschränkt, Arterielle Hypertonie)
- Topische Anwendung: Kaum systemische Nebenwirkungen¹, aber lokale (Schmerzen, Reizungen, Tränen, Hyperämie)
- Durchdringt schnell das Epithel, aber schlecht das Stroma → ölige Lösungsmittel, Öl-in-Wasser-Emulsion

¹ Small DS et al. J Ocul Pharmacol Ther 2002 18(5):411-8

Wirkstoffprofil – Ciclosporin: Wirkprinzip

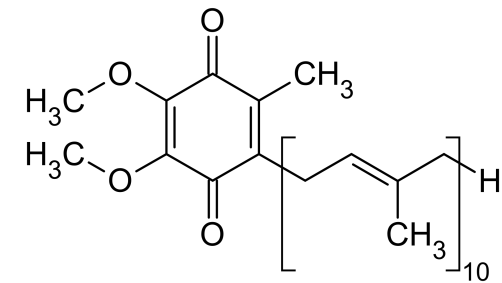
- Indikation: Behandlung schwerer Keratitis bei Erwachsenen, wenn trotz Behandlung mit Tränenersatzmitteln keine Besserung eingetreten ist ¹
- Reduziert die Lymphozytenaktivierung → weniger Zytokine
- Hemmt Apoptose konjunktivaler Zellen
- Reduziert objektivierbare Zeichen (Fluoresceinstippung) ²
- Kontraindiziert bei Herpeskeratitis

¹ Kaswin G et al. Réalités Ophthalmologiques 2012; 194:1-3

² Pflugfelder SC et al. Ocul Surf 2007;5(2):163-78

Wirkstoffprofil – Coenzym Q10

- Coenzym Q10 → körpereigener Stoff
- Vor allem in der inneren Mitochondrien-Membran lokalisiert
- Wirksames Antioxidans, inaktiviert freie Radikale und reduziert oxidativen Stress ¹
- Belegte Antiinflammatorische Wirkung ²
- Reduziert die Lymphozytenaktivierung → weniger Zytokine
- Reduziert objektivierbare Zeichen (Fluoresceinstippung) ²



¹ Papucci L et al. J Biol Chem 2003; 278:28220-8

² Kalen et al. Lipids 1989 Jul;24(7):579-84

Wirkstoffprofil – Coenzym Q10

- Neurotropher Effekt wurde für die Hornhaut nachgewiesen (Zellregeneration, erhöhte Nervenfaserdichte) ¹
- Kombination mit quervernetzter Hyaluronsäure zeigte bessere Wirksamkeit gegenüber Symptomatik des trockenen Auges ²
 - Ab dem 30. Tag zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu linearer Hyaluronsäure
 - Lineare Hyaluronsäure ca. 20 Minuten nachweisbar, Quervernetzte mehr als 60 Minuten ³
 - Kombinationspräparate, wie VisuXL® : Quervernetzte Hyaluronsäure → Längere Verweildauer im Tränenfilm und Coenzym Q10 → Antiinflammatorische Wirkung (Regeneration)
 - Schnellere Regeneration von Ulcerationen bei Coenzym Q10 im Vergleich zu nur benetzenden TEM ⁴

1 Fogagnolo P et al. Ophthalmologica 2013;229:26-31

2 Postorino EI et al. Eur J Ophthalmol. 2017 Aug

3 Muzzi M & Mencucci R Poster bei AOPT 2017

4 Gumus K Eye Contact Lens Jan 2016

Bedeutung in der Praxis und Therapien

Welche Ideen für die Versorgung von Sicca-Patienten können hilfreich sein?

Patientenführung beim trockenen Auge

- „Doctor Hopping“
 - Differentielle Wahrnehmung von Arzt und Patient
 - Arzt: „Stört den Praxisablauf“, „Soll sich nicht so anstellen“, „die TEM brauchen Zeit zu wirken“
 - Patient: Hohe Erwartungshaltung, „Soll wie früher werden“, „Warum zahlt die Kasse das nicht?“
- Konsequente und ehrliche Aufklärung! → Chronische Erkrankung, Beschwerden können gelindert werden
- Hohe Anforderung an die Compliance des Patienten (besonders bei Lidkantenproblematik → Meibopatch® 2x/tgl.)
 - Start mit Cortison (Softacort® 2x/tgl. für einige Wochen) für Soforteffekte mit Ikervis® und TEM
- Dem Patienten „Raum geben“, Beschwerden schildern lassen. → Ressourcenplanung (Sicca-Sprechstunde?)
 - Feedbacktermin (Online?), Betreuung von Sicca-Patienten ist eine Teamaufgabe in Praxis und Krankenhaus
- Nachvollziehbare Diagnostische Schritte (Schirmer Test, Expression von Meibum)
- Schriftlichen Therapieplan an die Hand geben: Allgemeinmaßnahmen, TEM, Lidmassage, WV,...

Basis ärztlicher Kunst: Die Anamnese!

- Dauer der Beschwerden
- Ort der Beschwerden
- Tages-/Jahreszeiten?
- Andere Symptome? (Mundtrockenheit)
- Allergien?
- Allgemeinerkrankungen? Rheuma? Klimakterium?
- Medikamentenanamnese
- Bisherige Therapieversuche, Vorbehandler (oft Kurzkontakte zu anderen Kollegen)
- Strukturierte Fragebögen (z.B. OSDI, DEQ-5)

Beobachtung

- Lidschlagfrequenz?
- Oft erhebliche Diskrepanz zwischen geschilderten Beschwerden und erhobenem Befund.
- Oberflächliche Untersuchung führt oft zu vermeintlichen Normalbefunden

Das trockene Auge – Basisdiagnostik

- **Visus, Spaltlampenbiomikroskopie**
 - Bindehauthyperämie? LIPCOF? Papillen, Follikel?
 - Verhornungen?, corneale Sensibilität
 - Verstopfte Meibomdrüsen, Meibum?
 - Mit Fluorescein: Stippungen? Grad der Schädigung dokumentieren (0-5)
 - Schäden an der Augenoberfläche treten bereits ab Grad 1-2 auf
 - (Lissamingrün, Bengalrosa)
- **Break-Up-Time**
 - Fluorescein in den Tränenfilm geben
 - Beobachten: Nach welcher Zeit reißt der Tränenfilm auf?
 - Normwerte ca. 20-30 Sekunden
 - Pathologisch vor allem bei Störung der äußeren Lipidkomponente

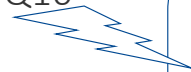
Das trockene Auge – Diagnostik

- **Schirmer-Test**
 - Sekretionstest
 - Schirmer I: Keine Betäubung, Filterpapierstreifen in unteren äußeren Tränensack
 - Reizsekretion wird gemessen über 5 Minuten
 - Normwerte 10-15 mm; Behandlungsbedürftig ab 5 mm
 - Schirmer II: Mit Betäubung, gleiches Setting
 - Basissekretion messen
 - Normwerte 10 mm; Behandlungsbedürftig ab 5 mm
- **Jones-Test**
 - Test der Tränenwege
- **Spezialdiagnostik: MMP9, Osmolarität, Zytologie, Lipidfilminterferometrie, Transillumination der MBD, andere Ärzte, Serologie (Sjögren-Syndrom), Demodex**

Das trockene Auge – Therapie

- Nicht-medikamentöse Therapie: Verhaltensänderungen, Refraktionierung, Aufklärung über die Erkrankung
- Stufentherapie nach DEWS II

Coenzym Q10
sanft



Tränenersatzmittel
Umweltfaktoren
Diät
Risikofaktoren
Medikamente prüfen
Lidkantenpflege

Tränenersatzmittel
(unkonserviert)

topisch antiinflamm.
Substanzen

topische Sekreagoga

Geräte-assistierte
Behandlungen

Systemische Tetracykline

Temporäre
Tränenwegsokklusion

Autologes Serum

Therapeutische
Kontraktlinsen

Systemische
Sekretagoga

Permanente TW-
Okklusion

Systemische
antiinflammatorische
Therapie

Chirurgische
Intervention

Amnionmembran-
Transplantation

Okuläre GvHD – Eine Herausforderung

- Okuläre GvHD → Immunologische Reaktion nach KMT
- Unbehandelt → Chronifiziert → Gewebeschaden
- Spenderlymphozyten → GvLD + GvHD (oft Drüsen und Ausführungsgänge)
 - Einwanderung von Entzündungszellen
 - Vernarbungen, Fibroblastenaktivierung
 - Ein Circulus vitiosus kommt in Gang
- Verlust von Drüsenzellen und Inflammation → Veränderung des Tränenfilms → Beschwerden
- Manifestationen
 - Blepharitis, Vernarbungen der Konjunktiva, Chemosis, KSP, filiforme Keratopathie, persistierende Erosio, Skleritis...
 - Intraokuläre Beteiligung: zelluläre Infiltrationen, AH-Schwellung

Okuläre GvHD – Therapie

- Tränenersatzmittel
 - Gute Erfahrungen mit VisuXL (gel) (Coenzym Q10)
 - Patienten berichten über Linderung, Entzündungszeichen minor
 - Ciclosporin AT (Ikervis®)
 - Intervalltherapie mit topischen Steroiden
 - Verzicht auf Konservierungsmittel



Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Sicca-Patienten sind sehr dankbar und Ihnen treu, wenn sie verstanden,
Ernst genommen und richtig therapiert werden. Es lohnt sich!

Martinistraße 52 | D-20246 Hamburg

Dr. med. Dipl.-Phys. Carsten Grohmann

Facharzt für Augenheilkunde

c.grohmann@uke.de | www.uke.de/augenlinik