



Die drei Säulen der medikamentösen Glaukomtherapie – ein Update

Prof. Dr. med. Ines Lanzl, PD Dr. med. Verena Prokosch-Willing

Zusammenfassung

Das Glaukom ist eine hochkomplexe Erkrankung, der ein fortschreitendes Absterben der Sehnervenfasern zugrunde liegt und die unbehandelt bis zur Erblindung führen kann. Rechtzeitige und effiziente Therapiemaßnahmen sind daher von außerordentlicher Bedeutung, um den Betroffenen möglichst langfristig eine gute Seh- und Lebensqualität zu erhalten. Warum neben einer effektiven Augeninnendrucksenkung auch eine gute okuläre Perfusion sowie Neuroprotektion für den langfristigen Erhalt der Sehkraft von Glaukompatienten wichtig sind, was bei der Therapieplanung berücksichtigt werden sollte und welche therapeutischen Möglichkeiten es gibt, erfahren Sie in dieser Fortbildung.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ wissen Sie, welche Zieldruckbereiche je Ausgangssituation anzustreben sind,
- ✓ kennen Sie weitere Faktoren zur Festlegung des individuellen Zieldrucks,
- ✓ wissen Sie, was bei der Planung der medikamentösen Therapie zu beachten ist,
- ✓ wissen Sie, warum eine gute okuläre Perfusion für den langfristigen Therapieerfolg wichtig ist,
- ✓ kennen Sie therapeutische Möglichkeiten zur Verbesserung der okulären Perfusion,
- ✓ kennen Sie potenzielle therapeutische Ansätze zur Neuroprotektion.

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.

Redaktionelle Leitung/Realisation

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



VOLKSKRANKHEIT GLAUKOM – PATIENTENZAHLEN WELTWEIT STEIGEND

Nach wie vor ist das Glaukom weltweit eine der häufigsten Erblindungsursachen – mit steigender Tendenz [1]. Fundierten Schätzungen zufolge wird sich die Zahl der Glaukompatienten (im Alter von 40 bis 80 Jahren) bis 2020 weltweit auf 76,0 Millionen und bis 2040 weiter auf 111,8 Millionen erhöhen [2].

In deutschen Augenarztpraxen stellt das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) die vierthäufigste behandelte ICD-kodierte Krankheit dar, wobei die Häufigkeit des Glaukoms mit zunehmendem Lebensalter steigt. So sind in Deutschland etwa 2 bis 4 % der über 65-Jährigen von einem Glaukom betroffen.

GLAUKOM – FORTSCHREITENDE SCHÄDIGUNG DES SEHNERVS

Die frühere Definition des Glaukoms über den Augeninnendruck (IOD) wurde mit zunehmendem Verständnis der Erkrankung aufgegeben. Heute definiert die European Glaucoma Society (EGS) das POWG als eine chronisch fortschreitende Augenerkrankung, die durch eine zunehmende Schädigung des Sehnervs charakterisiert ist. Somit sind charakteristische, morphologische Veränderungen am Sehnervenkopf und an der Nervenfaserschicht, die mit Ganglienzelltod und Gesichtsfeldverlust vergesellschaftet sind, wesentlich für das Vorliegen eines Glaukoms [3]. Ein erhöhter IOD ist zwar der wichtigste Risikofaktor für ein Glaukom, trotzdem ist er nach neuem Verständnis weder Teil der Definition des Glaukoms noch darf er mit der Erkrankung Glaukom gleichgesetzt werden.

Die Glaukomerkrankung kann als fortschreitendes Kontinuum verstanden werden [4]: Ausgehend vom Normalzustand der retinalen Nervenzellen kommt es – unter anderem ausgelöst durch verschiedene Risikofaktoren – zu zellulären Veränderungen und einer beschleunigten Apoptose (programmierter Zelltod), die schließlich zu ersten Veränderungen der Nervenfaserschicht führen. Kommt es zu einem Verlust der Sehnervenfaser über das normale Maß hinaus, treten messbare Veränderungen der Nervenfaserschicht auf. Erst danach können frühe funktionelle Veränderungen festgestellt werden, die zu moderaten oder schweren Schäden bis hin zur Blindheit fortschreiten können.

Im Umkehrschluss bedeutet das: Es wurde schon sehr viel neuronales Gewebe unwiederbringlich zerstört, bis erstmals Gesichtsfeldstörungen oder andere funktionale Schäden festgestellt werden können.

Ziel der Glaukomtherapie ist es, das Sehvermögen zu stabilisieren oder zumindest eine weitere Verschlechterung hinauszuzögern. Dazu gilt es, die Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren – solange der entstandene Gewebeschaden noch gering ist – und durch effektive Maßnahmen den weiteren Verlust der Sehnervenfaser nach Möglichkeit wieder auf ein normales Maß einzudämmen, um so den betroffenen Patienten möglichst lange ein gutes Sehvermögen und damit verbunden auch eine gute Lebensqualität zu erhalten [5].

DREI PATHOPHYSIOLOGISCHE ANGRIFFSPUNKTE

Um ein Voranschreiten der Erkrankung einzudämmen, bieten sich aus heutiger Sicht drei pathophysiologische Ansatzpunkte an:

So ist evidenzbasiert belegt, dass das Fortschreiten des Glaukoms durch eine effektive Augeninnendrucksenkung aufgehalten werden kann.

Einen zweiten wichtigen therapeutischen Angriffspunkt stellt eine Verbesserung der okulären Durchblutungssituation dar, da auch eine schlechte okuläre Perfusion als wesentlicher Risikofaktor für eine Glaukomprogression gilt [6, 7].

Und drittens rückt zunehmend auch die Neuroprotektion wieder in den Fokus der Glaukomtherapie [8]. Diese zielt darauf ab, durch pharmakologische oder molekularbiologische Methoden ein Absterben von Nervenzellen und Nervenfasern

Das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) ist eine chronisch fortschreitende und durch eine zunehmende Schädigung des Sehnervs charakterisierte Augenerkrankung

Bis erstmals Gesichtsfeldstörungen festgestellt werden können, wurde schon sehr viel neuronales Gewebe unwiederbringlich zerstört

zu vermeiden. Ziel ist es also, möglichst so früh gegenzusteuern, dass kein weiteres neuronales Gewebe verloren geht. Im Folgenden werden rationale und therapeutische Möglichkeiten aller drei Ansätze erläutert.

EFFEKTIVE AUGENINNENDRUCKSENKUNG – JEDER mmHg ZÄHLT!

Langfristige Therapieerfolge in der Glaukombehandlung gehen mit einer dauerhaft konsequenten Senkung des Augeninnendrucks einher: Mehrere prospektive klinische Langzeitstudien haben überzeugend belegt, dass eine konsequente und effektive Senkung des Augeninnendrucks ein Fortschreiten des Glaukoms verhindert – und dies sowohl im frühen als auch im späten Stadium der Erkrankung [9–13]. Dabei hängt der Schutzgrad davon ab, wie tief der Augeninnendruck gesenkt wird, das heißt jeder Millimeter niedriger im Follow-up reduziert die Glaukomprogression [14].

Die Effektivität IOD-senkender Maßnahmen belegt auch die United Kingdom Glaucoma Study (UKGTS) sehr eindrücklich. Dabei handelt es sich um die erste placebokontrollierte, randomisierte, dreifachmaskierte Multicenterstudie, die den Effekt der IOD-Senkung auf den Gesichtsfelderhalt bei über 500 Patienten mit neu diagnostiziertem POWG untersucht hat. Zu diesem Zweck wurden innerhalb von zwei Jahren elf Gesichtsfelduntersuchungen vorgenommen und die Dauer bis zum Auftreten einer Verschlechterung ermittelt. Bereits nach zwölfmonatiger Therapie zeigten sich erste Unterschiede. Nach zwei Jahren war in der Wirkstoffgruppe im Vergleich zur Placebogruppe das Progressionsrisiko um 41 % reduziert – und dies, obwohl die initialen IOD niedrig und damit die relativen Unterschiede in der IOD-Senkung gering waren.

Dieses substanziell niedrigere Progressionsrisiko in der Behandlungsgruppe belegt die Effektivität IOD-senkender Maßnahmen und sollte dazu motivieren, Glaukopatienten sorgfältig zu überwachen und für eine effektive IOD-Senkung zu sorgen, hält auch Anders Heijl (Schweden) in einem entsprechenden Kommentar zu dieser Studie fest [15].

ZIELDRUCK INDIVIDUELL FESTLEGEN – MÖGLICHST <18 mmHg ANPEILEN

Welche IOD-Senkung erforderlich ist, sollte zudem individuell mit dem dynamischen Zieldruckkonzept festgelegt werden. Als anzustrebender Zieldruck gilt der höchste, individuell tolerierbare IOD, bei dem die Progression der glaukomatösen Optikusneuropathie deutlich verlangsamt wird oder zum Stillstand kommt. Dabei werden auch wesentliche Risikofaktoren für ein Voranschreiten des Glaukoms berücksichtigt, wie unter anderem der bereits vorliegende Glaukomschaden, die Progressionsrate bzw. vorliegende Risikofaktoren für eine weitere Progression und die am unbehandelten Auge vorliegenden IOD-Ausgangswerte. Auch Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen der Behandlung und Patientenpräferenzen für bestimmte Therapien sollten bedacht werden.

Die Lebenserwartung, die laut EGS-Richtlinien ebenfalls berücksichtigt werden sollte, lässt sich allerdings nur schwer verlässlich abschätzen. Denn selbst ein 80-jähriger Mensch kann heute noch mehr als 15 Jahre leben und profitiert somit ebenso von einer konsequenten Therapie.

Entscheidend ist bei der Therapieplanung, den gesamten Menschen inklusive sämtlicher Risikofaktoren im Blick zu haben, ebenso Nebenwirkungen der Behandlung mit einzubeziehen und auch zu prüfen, ob der Patient die Behandlung tatsächlich durchhalten kann.

Außerdem wichtig ist, dass das Zieldruckkonzept nicht starr ist, sondern der Zieldruck immer wieder auf die aktuelle Situation abgestimmt werden kann. Dies sieht die EGS in ihren aktuellen Leitlinien explizit vor. So kann bei stabilem Glaukom trotz eines nicht erreichten Zieldrucks auch wieder ein höherer Wert als neuer Zieldruck festgelegt werden.

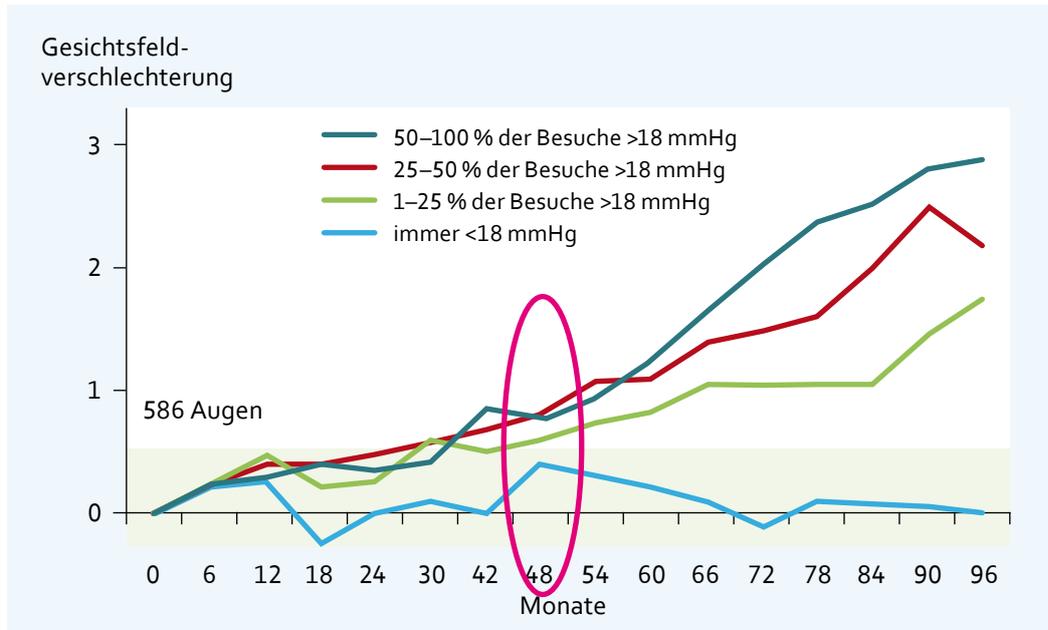
Konsequente und effektive Senkung des Augeninnendrucks verhindert ein Fortschreiten des Glaukoms – jeder Millimeter niedriger im Follow-up reduziert die Glaukomprogression

IOD konsequent unter <18 mmHg senken

Vereinfacht gilt bei der Festlegung des Zieldrucks: je größer der bereits vorliegende Schaden und je schwerwiegender die zusätzlichen Risikofaktoren sind, desto niedriger sollte der anzupeilende Zieldruck gewählt werden.

Langzeitstudien weisen darauf hin, dass der Grenzpunkt bei 18 mmHg liegt, um beim fortgeschrittenen Glaukom langfristig Therapieerfolge zu erreichen [15]. So erzielten Patienten der Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), bei denen der IOD bei tatsächlich jeder Visite unter 18 mmHg lag, die besten Ergebnisse ohne weitere Progression (● **Abb. 1**).

Abbildung 1
Konsequente IOD-Senkung unter 18 mmHg bei fortgeschrittenem Glaukom; Abbildung modifiziert nach [15]



Als Zieldruck ist der höchste, individuell tolerierbare IOD anzustreben, bei dem die Progression deutlich verlangsamt wird oder zum Stillstand kommt – in der Praxis lassen sich mit der Faustregel „IOD um 30 % vom Ausgangswert senken“ langfristig gute Therapieerfolge erzielen

In der täglichen Praxis empfiehlt es sich dementsprechend, den IOD bei hohen Ausgangswerten konsequent auf möglichst unter 18 mmHg zu senken, bei fortgeschrittenem Glaukom sogar auf unter 15 mmHg [16]. Ganz vereinfacht lässt sich in der Praxis gut mit der Faustregel „IOD um 30 % vom Ausgangswert senken“ arbeiten, um langfristige Therapieerfolge zu erzielen.

THERAPIEALGORITHMUS DYNAMISCH GESTALTEN – ADHÄRENZ ERLEICHTERN

Derzeit stehen mit Prostaglandinanaloga, Betablockern, Alpha-2-Agonisten und Carboanhydrasehemmern vier verschiedene, sich ergänzende Substanzklassen zur Verfügung, mit denen im Auge unterschiedliche Wirkungen erzielt werden können: Während die Prostaglandinanaloga den stärksten drucksenkenden Effekt aufweisen, tragen Carboanhydrasehemmer neben einer effektiven IOD-Senkung zusätzlich auch zu einer Verbesserung der okulären Perfusion bei [17], und für Alpha-2-Agonisten liegen zusätzlich Hinweise für neuroprotektive Effekte vor [18].

In der Regel werden die Wirkstoffe zunächst als Monotherapie eingesetzt. Wichtig ist es, regelmäßig zu kontrollieren, ob die Therapiemaßnahmen erfolgreich sind und die Behandlung gegebenenfalls anzupassen. Wird unter Monotherapie der Zieldruck nicht erreicht oder kommt es trotz erreichtem Zieldruck dennoch zu einem Voranschreiten der Erkrankung, sollen nach EGS-Guidelines sich ergänzende Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden.

Dabei sind fixe Kombinationstherapien zu bevorzugen, da sie für vereinfachte Therapieschemata und dementsprechend für eine verbesserte Therapieadhärenz sorgen [19]. Generell gilt: Die Adhärenz ist umso besser, wenn der Patient nicht zu oft tropfen und nicht zu viele verschiedene Flaschen anwenden muss [20]. Zudem ist es sehr hilfreich, den Patienten einen ausgedruckten, detaillierten Medi-

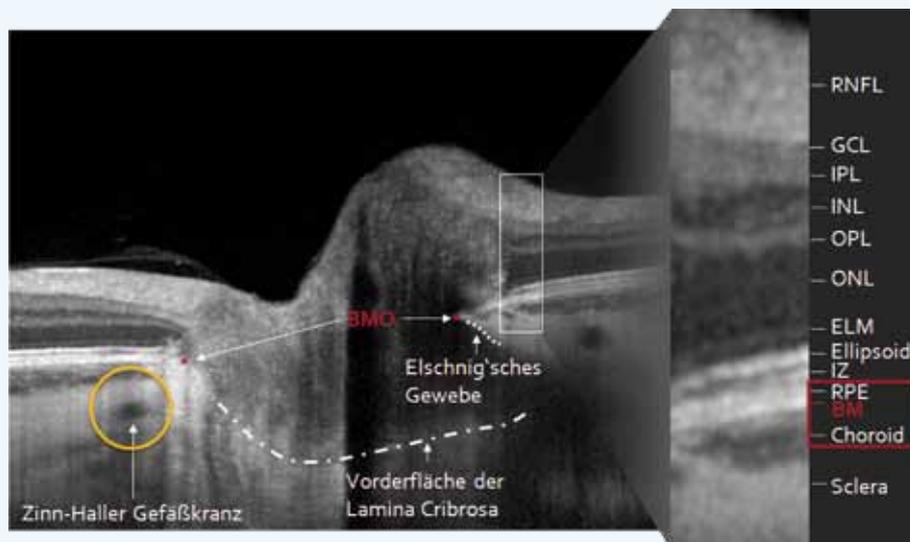
Reicht die Monotherapie nicht aus, sollen sich ergänzende Wirkstoffkombinationen eingesetzt werden. Fixe Kombinationstherapien sorgen für vereinfachte Therapieschemata und eine bessere Therapieadhärenz

kamentenplan mitzugeben, auf dem die Anwendung der Medikamente – auch von Familienangehörigen – immer wieder nachgelesen werden kann. Wird trotz maximaler medikamentöser Therapie der Zieldruck nicht erreicht, sind Laserbehandlungen oder chirurgische Verfahren zu erwägen.

AUF GUTE OKULÄRE PERFUSSION ACHTEN

Ein zweiter und wichtiger therapeutischer Ansatzpunkt in der Glaukomtherapie ist eine Verbesserung der okulären Perfusion [21]. Denn es ist bekannt, dass bei Glaukom die okuläre Durchblutung reduziert ist und das Ausmaß der Reduktion mit dem Schaden korreliert [22]. Eine verminderte Perfusion ist sowohl in frühen als auch in späten Stadien des Glaukoms nachweisbar und tritt vermehrt bei progredienten Patienten sowie bei Patienten mit Normaldruckglaukom auf [23, 24]. Dabei ist vor allem die Durchblutung der kurzen hinteren Ziliararterien und des Zinn-Haller-Gefäßkranzes für die Durchblutung des Sehnervenkopfes und damit für das Glaukom relevant. Abbildung 2 zeigt den Zinn-Haller-Gefäßkranz in einer OCT-Aufnahme (● Abb. 2).

Okuläre Durchblutung ist bei Glaukom reduziert – das Ausmaß korreliert mit dem Glaukomschaden



GESTÖRTE AUTOREGULATION BEI GLAUKOMPATIENTEN ERSCHWERT STABILE PERFUSSION

In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass beim Glaukompatienten die Autoregulation gestört ist [25]. Diese sorgt bei gesunden Menschen dafür, dass der Blutfluss im Gehirn und im Auge über einen weiten systemischen Blutdruckbereich konstant gehalten wird [26]. So kann unter verschiedensten Blutdruckbedingungen wie z. B. beim Schlafen, Stehen, Liegen und beim Sport ein möglichst gleichmäßiger Blutfluss und damit eine gleichmäßige Versorgung der umliegenden Gewebe aufrechterhalten werden.

Bei Glaukompatienten hingegen ist die Autoregulation gestört, sodass Druckschwankungen nicht mehr ausgeglichen werden können und sich direkt auf die okuläre Perfusion auswirken [15]. So konnte gezeigt werden, dass bei gesunden Menschen die okuläre Durchblutung selbst bei einer Erhöhung des Augeninnendrucks über einen weiten Bereich stabil blieb. Bei Glaukompatienten hingegen führt ein IOD-Anstieg aufgrund der gestörten Autoregulation direkt zu einer Verschlechterung der Perfusion [15, 27] (● Abb. 3). Auch aus diesem Grund ist eine konsequente IOD-Senkung wichtig für einen langfristigen Therapieerfolg bei Glaukom. Zudem

Abbildung 2

Zinn-Haller-Gefäßkranz im OCT-Schnittbild mit freundlicher Genehmigung von Heidelberg Engineering.

BMO: Bruch Membrane Opening
RNFL: Retinal Nerve Fibre Layer
GCL: Ganglion Cell Layer
IPL: Inner Plexiform Layer
INL: Inner Nuclear Layer
OPL: Outer Plexiform Layer
ONL: Outer Nuclear Layer
ELM: External Limiting Membrane
IZ: Interdigitation Zone
RPE: Retinal Pigment Epithelium
BM: Bruch Membrane

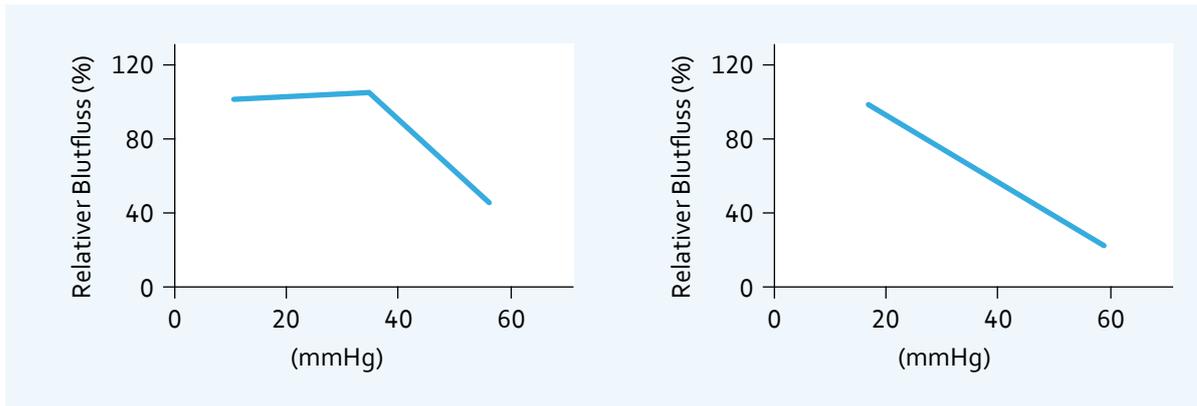


Abbildung 3
Intakte (links) und gestörte (rechts) Autoregulation und die Konsequenz auf den relativen Blutfluss im Auge;
Abbildung modifiziert nach [53]

sollten auch extreme Druckschwankungen vermieden werden, da diese sich aufgrund der gestörten Autoregulation der Glaukompatienten ebenfalls direkt auf die Perfusion des Sehnervenkopfes auswirken können. Dabei sind nicht nur Druckspitzen gefährlich für die Durchblutung des Auges, sondern auch extreme Blutdruckabfälle, die z. B. bei Bluthochdruckpatienten unter medikamentöser Behandlung während der Nacht auftreten können. So hat sich gezeigt, dass Patienten mit normalen Blutdruckwerten am Tag bei nächtlichem Over-Dipping (d. h. >20 % Abfall des Blutdrucks) trotz eines gut eingestellten IOD die ausgeprägtesten Gesichtsfeldverluste aufwiesen, was auf die verschlechterte okuläre Durchblutungssituation zurückzuführen ist [28].

Die Steuerung der Autoregulation erfolgt durch flache Bindegewebszellen, die Perizyten. Diese verfügen über kontraktile Zellfortsätze, die die Kapillargefäße umklammern und über ihre Kontraktion den Blutfluss regulieren können [29, 30]. Die Steuerung erfolgt über metabolische Faktoren. Bei einer Minderperfusion kommt es zu einer Abnahme von Sauerstoff und einer Zunahme von Stickoxid und Kohlendioxid [31]. In der Folge weiten sich die Gefäße, und der Flusswiderstand nimmt ab. Diese Regulationsmechanismen können pharmakologisch mittels Carboanhydrasehemmern gesteuert werden:

Die Carboanhydrase, eines der schnellsten bekannten Enzyme, baut Kohlendioxid ab [32]. Eine Hemmung des Enzyms führt zu einem Anstieg von Kohlendioxid, wodurch wiederum eine Vasodilatation bewirkt und für eine verbesserte Durchblutung gesorgt wird.

PERFUSIONSVERBESSERUNG DURCH CARBOANHYDRASEHEMMER

Studien haben gezeigt, dass Carboanhydrasehemmer, wie beispielsweise Brinzolamid, auch die okuläre Perfusion am hinteren Pol verbessern können – und dies zusätzlich zu ihrem IOD-senkenden Effekt. So wurde in Studien unter Carboanhydrasehemmern eine Verbesserung der Mikrozirkulation in der Netzhaut, am Sehnervenkopf und in den kurzen hinteren Ziliararterien von Glaukompatienten gezeigt [33–36]. Sie sind die einzige Substanzklasse, für die diese Verbesserung der okulären Durchblutung belegt werden konnte [37]. Auch die Autoren einer Metaanalyse halten fest, dass topische Carboanhydrasehemmer die okuläre Blutflussgeschwindigkeit in der Netzhaut, der Zentralarterie und in den kurzen hinteren Ziliararterien steigern [38].

NEUROPROTEKTION IM FOKUS

Ein weiterer therapeutischer Angriffspunkt, der in den letzten Jahren zunehmend wieder in den Fokus rückt, ist die Neuroprotektion. Wie bereits dargestellt, handelt es sich beim Glaukom um einen kontinuierlich fortschreitenden Prozess, an dessen Anfang primäre Schädigungen von Nervenzellen stehen. Diese können unter anderem ausgelöst werden durch Risikofaktoren wie mechanischen Stress, gestörte

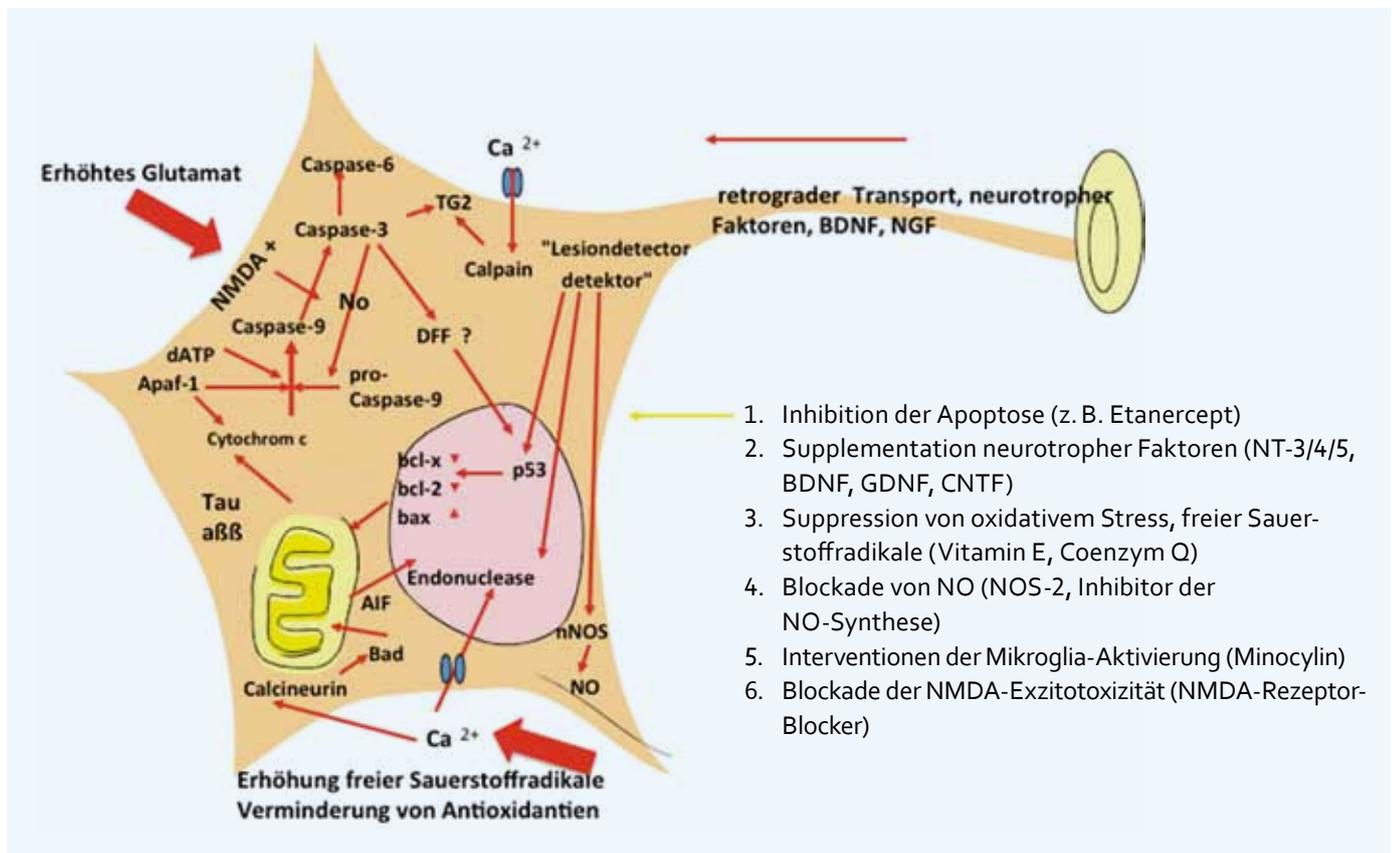
Carboanhydrasehemmer, wie beispielsweise Brinzolamid, können die okuläre Perfusion am hinteren Pol verbessern – zusätzlich zu ihrem IOD-senkenden Effekt

Autoregulation, erhöhten Augeninnendruck oder Perfusionsstörungen. Sind die resultierenden intrazellulären Schädigungen zu stark, stirbt die Zelle in der Folge ab (Apoptose; programmierter Zelltod), setzt toxische Faktoren frei, und eine Art Dominospiel startet: Eine Zelle nach der anderen wird apoptotisch, und es kommt zu einem voranschreitenden Verlust von Nervenzellen. Die Neuroprotektion zielt nun darauf ab, bereits diesen primären zellulären Schädigungen entgegenzuwirken und so sehr früh in den Krankheitsverlauf einzugreifen, um die Apoptose-Kaskade aufzuhalten und ein weiteres Absterben von Nervenzellen und Nervenfasern zu vermeiden [39].

Die Neuroprotektion zielt darauf ab, sehr früh in den Krankheitsverlauf einzugreifen, um die Apoptose-Kaskade aufzuhalten und ein weiteres Absterben von Nervenzellen zu vermeiden

VERSCHIEDENE NEUROPROTEKTIVE STRATEGIEN DENKBAR

Da Apoptose ein äußerst komplexer Vorgang ist, sind theoretisch verschiedene Ansatzmöglichkeiten auf zellulärer Ebene denkbar, um ein Absterben der Nervenzellen zu vermeiden und Neuroprotektion zu fördern (● Abb. 4):



So kann über die Gabe eines TNF-alpha-Inhibitors wie beispielsweise Etanercept versucht werden, die Apoptose zu verhindern. Neurotrophe Faktoren wie z. B. BDNF (Brain-derived neurotrophic Factor) oder CNTF (Ciliary neurotrophic Factor), die essenziell für neuronales Wachstum sind, können supplementiert werden. Weiterhin können durch Gabe von Coenzym Q oder Vitamin E die freien Sauerstoffradikale vermindert werden, um den oxidativen Stress – der beim Glaukom erhöht ist – zu reduzieren. Als weitere Ansatzpunkte sind auch eine Blockade der NO-Synthase oder eine Inhibition der Mikrogliaaktivierung denkbar, da diese beim Glaukompatienten zur Steigerung toxischer Mediatoren (TNF-alpha, NO oder Sauerstoffradikale) führen.

Neben einer Blockade der Calciumkanäle, spielt auch Glutamat, für das bei Glaukompatienten erhöhte Level gezeigt wurden, eine wichtige Rolle beim Thema Neuroprotektion [40]. Es bindet an N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptoren in

Abbildung 4

Verschiedene denkbare, auf zellulärer Ebene ansetzende, neuroprotektive Strategien zur Vermeidung des Absterbens von Nervenzellen; Abbildung modifiziert nach Vortragsfolie von PD Dr. med. Verena Prokosch-Willing

bipolaren Zellen und Müller-Zellen und kann dort zu einer andauernden Reizüberflutung und in der Folge zu einem Absterben der Zellen führen (Glutamat-induzierte Neurotoxizität bzw. Excitotoxizität) [41]. Daher ist auch die Reduktion der NMDA-Rezeptorfunktion ein neuroprotektiver Ansatz. Für viele dieser Ansätze wurden im Tiermodell bereits positive Effekte gezeigt, auch wenn sich die Ergebnisse selbstverständlich nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen lassen.

NEUROPROTEKTIVE EFFEKTE VON BRIMONIDIN

Brimonidin scheint über verschiedene dieser pathophysiologischen Signalwege eine neuroprotektive Wirkung zu entfalten und einer Apoptose von Nervenzellen entgegenzuwirken: So zeigen experimentelle Untersuchungen, dass Brimonidin die NMDA-Rezeptorfunktion über einen modulierenden Effekt reduziert und so die retinalen Ganglienzellen vor Glutamat-induzierter Neurotoxizität, oxidativem Stress und Hypoxie schützt [42–46]. Zudem wurde im Tiermodell unter Brimonidin eine Hochregulation neurotropher Wachstumsfaktoren erzielt [47] und nachgewiesen, dass Brimonidin sogar eine Regeneration von Axonen steigern kann (● **Abb. 5**): In retinalen Zellkulturen der Ratte war unter Brimonidin – im Gegensatz zur Kontrolle – ein Nachwachsen der Axone nachweisbar, die zum Teil sogar Verknüpfungen bilden. Es entstand ein verflochtenes Netzwerk, das unter bestimmten Substanzen protektiver bzw. regenerationsfördernder ist als einzelne Axone [48].

Brimonidin scheint über verschiedene Signalwege eine neuroprotektive Wirkung zu entfalten

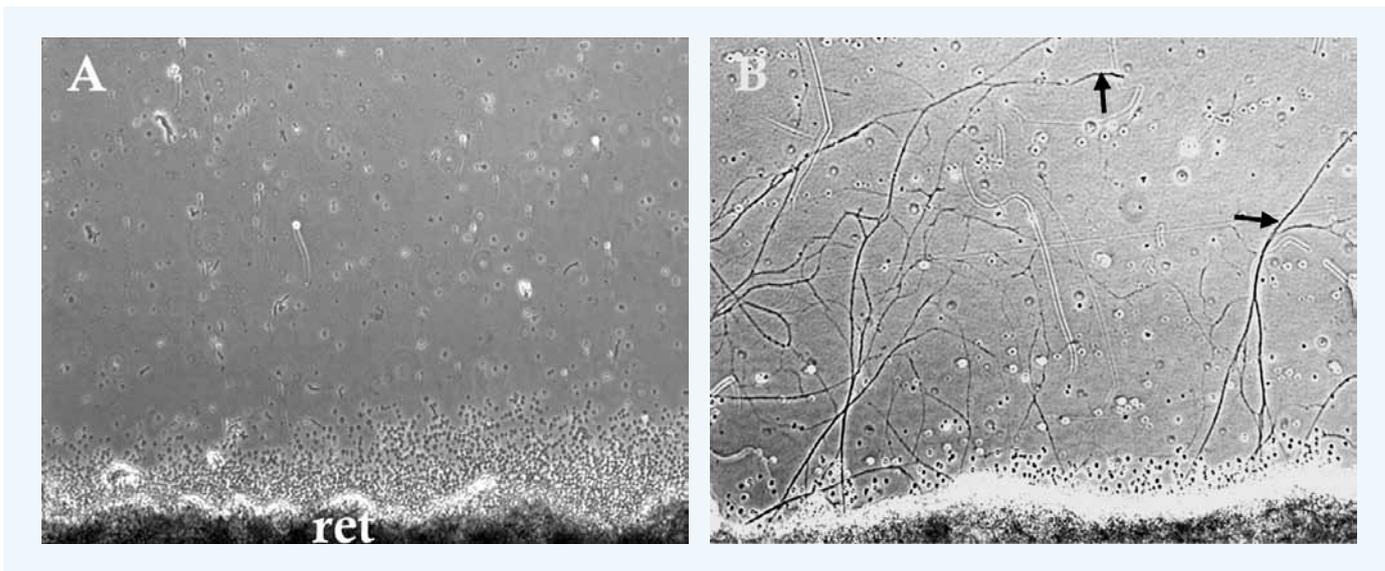


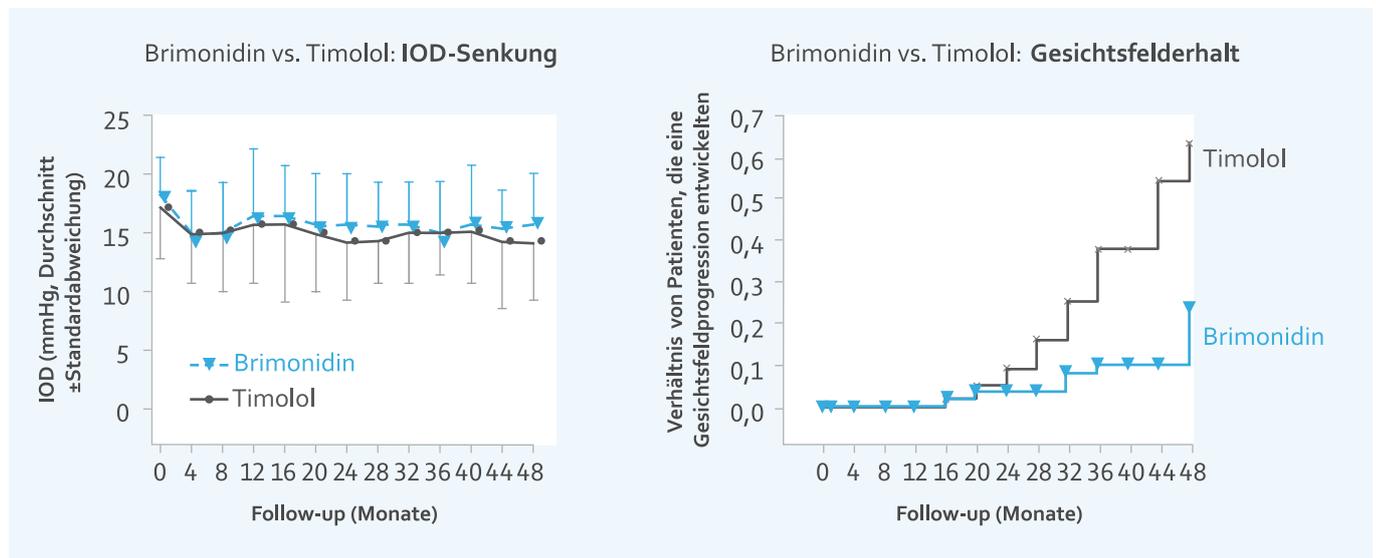
Abbildung 5

In retinalen Zellkulturen der Ratte war im Gegensatz zur Kontrolle (A) unter Brimonidin ein Nachwachsen der Axone nachweisbar (B). Daten nach [48]

ERSTE KLINISCHE HINWEISE FÜR NEUROPROTEKTIVE EFFEKTE

Diese neuroprotektiven Effekte der verschiedenen Substanzen auch bei Glaukompatienten zu untersuchen, erweist sich bislang als schwierig, da die Gesichtsfeldmessung zum Nachweis der Neuroprotektion ein sehr unspezifischer Parameter ist und zudem ein sehr zeitaufwendiges, kostenintensives Studiendesign erfordert. Dennoch liegen für einige Substanzen allererste klinische Ergebnisse vor, die auf mögliche neuroprotektive Effekte hinweisen [18]. So wurde unter anderem bei drei Patienten mit fortgeschrittenem Glaukom unter topischer NGF-Gabe und bei gleichzeitig effektiver IOD-Kontrolle eine Verbesserung der Gesichtsfeldergebnisse gezeigt [49], und die orale Gabe von Ginkgo biloba über mehrere Jahre führte bei 42 Patienten mit Normaldruckglaukom zu einer Verlangsamung der Glaukomprogression [50].

Für Brimonidin liegt eine randomisierte, multizentrische, doppelt verblindete Studie mit 178 Patienten vor. Diese wurden jeweils etwa zur Hälfte mit einer topischen Gabe von Timolol bzw. mit Brimonidin versorgt und über vier Jahre nachverfolgt [18]. Dabei zeigte sich bei vergleichbarem drucksenkenden Effekt bei 31 % der mit Timolol behandelten Patienten eine weitere Verschlechterung des Gesichtsfeldbefundes, während dies nur bei 9 % der mit Brimonidin Therapierten der Fall war – was auf eine Neuroprotektion hindeuten kann (● Abb. 6).



Somit liegen insgesamt zahlreiche Indizien aus experimentellen Untersuchungen und aus Tiermodellen vor, die übereinstimmend auf neuroprotektive Effekte von Brimonidin hinweisen. Auch wenn sich diese nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen lassen, so weisen sie doch alle in die gleiche Richtung wie auch die Ergebnisse der klinischen Studie und legen eine neuroprotektive Wirkung von Brimonidin nahe. Auch in Zukunft bleibt das Thema Neuroprotektion spannend: Derzeit laufen mehrere klinische Studien zur Evaluierung verschiedener Therapiemaßnahmen zur Förderung der Neuroprotektion [51, 52].

Abbildung 6
Brimonidin: Gesichtsfelderhalt durch neuroprotektive Effekte; Abbildung modifiziert nach [18]

AUF EINEN BLICK – DREI SÄULEN DER MODERNEN MEDIKAMENTÖSEN GLAUKOMTHERAPIE:

1. Konsequente IOD-Senkung anstreben:

- Faustregel: 30 % IOD-Senkung vom Ausgangswert anstreben
- Bei hohen Ausgangswerten IOD konsequent auf möglichst unter 18 mmHg senken, bei fortgeschrittenem Glaukom auf unter 15 mmHg
- Zieldruck individuell festlegen; Risikofaktoren beachten, Compliance bedenken

2. Auf gute okuläre Perfusion achten:

- Autoregulation beim Glaukopatienten gestört – Druckschwankungen verschlechtern Durchblutung
- IOD-Schwankungen sowie Perfusionsschwankungen möglichst vermeiden, sind assoziiert mit höherem Progressionsrisiko
- 24-h-Blutdruckprofile erstellen, v. a. bei progredientem Glaukom trotz eines gut eingestellten IOD!
- Carboanhydrasehemmer wie zum Beispiel Brinzolamid können die retinale Durchblutung verbessern

3. Neuroprotektion fördern:

- Neuroprotektion zielt darauf ab, Nervenzellen vor Absterben zu bewahren
- Neuroprotektive Effekte für verschiedene Substanzen im Tiermodell beschrieben
- Für Alpha-2-Agonisten wie Brimonidin liegen Hinweise für neuroprotektive Effekte vor (Untersuchungen im Tiermodell; klinische Studie)

→ Bei Therapieplanung unterschiedliche medikamentöse Effekte beachten:

- Prostaglandinanaloga erreichen stärksten drucksenkenden Effekt
- Carboanhydrasehemmer verbessern zusätzlich zur effektiven IOD-Senkung auch okuläre Perfusion
- Alpha-2-Agonisten tragen zusätzlich zu effektiver IOD-Senkung möglicherweise zur Neuroprotektion bei
- Fixkombination aus Brimonidin/Brinzolamid erwägen – sorgt für starke IOD-Senkung, verbessert retinale Durchblutung und kann zur Neuroprotektion beitragen

LITERATUR

1. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomvorsorge. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/Glaukomvorsorge-Stand-August-20121.pdf> (Zugriff 26.03.2019).
2. Tham YC et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081-90.
3. EGS Leitlinien und Therapieempfehlungen für das Glaukom. 4. Auflage, Juli 2015. <https://www.eugs.org/eng/guidelines.asp> (Zugriff 26.03.2019).
4. Weinreb RN et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2004;138:458-67.
5. Quaranta L et al. Quality of Life in Glaucoma: A Review of the Literature. *Adv Ther* 2016; 33:959-81.

6. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol* 2007;52 Suppl 2:S162-73.
7. Satilmis M et al. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003;135:664-9.
8. Song W et al. Neuroprotective therapies for glaucoma. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:1469-79.
9. Heijl A et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
10. Miglior S et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:3-9.
11. Chauhan BC et al. Canadian Glaucoma Study: 2 risk factors for open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1030-36.
12. Heijl A. Glaucoma treatment by the highest level of evidence. *Lancet* 2015;385:1264-66.
13. Garway-Heath DF et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo controlled trial. *Lancet* 2015;385:1295-1304.
14. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004;363:1711-20.
15. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
16. Goldberg I. Relationship between intraocular pressure and preservation of visual field in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2003 Apr;48 Suppl 1:3-7.
17. Siesky B et al. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Surv Ophthalmol* 2009;54:33-46.
18. Krupin T et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol* 2011;151:671-81.
19. Waterman H et al. Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD006132.
20. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1984;6:592-99.
21. Grieshaber MC, Flammer J. Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2005;16:79-83.
22. Michelson G et al. Visual field defect and perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:80-5.
23. Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997;124:287-295.
24. Drance SM et al. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
25. Choi J, Kook MS. Systemic and ocular hemodynamic risk factors in glaucoma. *Biomed Res Int* 2015:141905.
26. Paulsen et al. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990;2:161-92.
27. Pillunat LE et al. Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985;223:219-23.
28. Pillunat KR et al. Nocturnal blood pressure in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2015;93:e621-626
29. Schönfelder U et al. In situ observation of living pericytes in rat retinal capillaries. *Microvasc Res* 1998;5-6:22-9.
30. Chen Q, Anderson DR- Effect of CO on intracellular pH and contraction of retinal capillary pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:643-51.
31. Funk RWH. Blood supply of the retina. *Ophthalmic Res* 1997;29:320-5.

32. Sly WS, Hu PY. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies. *Annu Rev Biochem* 1995;64:375-401.
33. Lester M et al. Retinal peripapillary blood flow before and after topical brinzolamide. *Ophthalmologica* 2004;218:390-6.
34. Galassi F. Brinzolamide effects on retrobulbar vessels hemodynamics, *Int Azopt Sci Symp* 2001; March 29-31, 2001, Barcelona, Spain; Abstract.
35. Emi K. Auswirkung von Brinzolamid auf den okulären Blutfluss bei Normaldruckglaukom, *Atarashii Ganka (Journal of the Eye)* 2004;4:535-8.
36. Siesky B et al. A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92:500-4.
37. Weinreb RN, Harris A (Eds). *Ocular blood flow in glaucoma. The 6th consensus report of the world glaucoma association.* Kugler Publications, Amsterdam, The Netherlands, 2009:157-8.
38. Siesky B, et al. Literature review and meta-analysis of topical carbonic anhydrase inhibitors and ocular blood flow. *Surv Ophthalmol* 2009;54:33 – 46.
39. Song W, et al. Neuroprotective therapies for glaucoma. *Drug Des Dev Ther* 2015;9: 1469-79.
40. Ahmad SS et al. Current Concepts in the Biochemical Mechanisms of Glaucomatous Neurodegeneration. *J Current Glau Prac* 2013;7:49-53.
41. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. *Yale J Biol Med.* 2016 Mar;89:73-9.
42. Lee KY et al. Brimonidine is neuroprotective against glutamate-induced neurotoxicity, oxidative stress, and hypoxia in purified rat retinal ganglion cells. *Mol Vis* 2010;16:246-251.
43. Lee D et al. Brimonidine blocks glutamate excitotoxicity-induced oxidative stress and preserves mitochondrial transcription factors in ischemic retinal injury. *PLoSOne* 2012; 7:e47098.
44. Dong CJ et al. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4515-22.
45. Metoki T et al. Study of Effects of Antiglaucoma Eye Drops on N-Methyl-d-Aspartate-Induced Retinal Damage. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:453-61.
46. Levkovitch-Verbin H et al. RGC Death in Mice after Optic Nerve Crush Injury: Oxidative Stress and Neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;41:4169-74.
47. Gao H et al. Up-regulation of Brain-derived neurotrophic factor expression by Brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Arch Ophthalmol* 2002;120:797-803.
48. Prokosch V et al. Alpha2-adrenergic receptors and their core involvement in the process of axonal growth in retinal explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:6688-99.
49. Lambiase A et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:13469-74.
50. Lee J et al. Effect of Ginkgo biloba extract on visual field progression in normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22:780-4.
51. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00693485>
52. Berry S, et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: cause, effect, and management. *Eye Brain* 2017; 9: 23-8.
53. Pillunat LE, et al (1985) Autoregulation of ocular blood flow during changes in intra-ocular pressure preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 23:219-223.

Autoren

Prof. Dr. med. Ines Lanzl
Chiemsee Augen Tagesklinik
Geigelsteinstr. 26
83209 Prien

PD Dr. med. Verena Prokosch-Willing
Universitätsaugenklinik Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz

Fortbildungspartner

Novartis Pharma GmbH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

© Alexander Raths – Adobe Stock-Bild

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



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).

? Wie viel Patienten sind in Deutschland von einem Glaukom betroffen?

- 50 % aller Deutschen
- 2–4 % der über 65-Jährigen
- 10 % aller Deutschen
- 15–20 % der über 65-Jährigen
- 1–2 % der über 30-Jährigen

? Was sind die drei Säulen der medikamentösen Glaukomtherapie?

- IOD senken, okuläre Perfusion verbessern, Neuroprotektion fördern
- IOD senken, Tränenfilm verbessern, Neuroprotektion fördern
- IOD steigern, okuläre Perfusion reduzieren, Neuroprotektion fördern
- IOD senken, Blutzucker kontrollieren, Neuroprotektion fördern
- Okuläre Perfusion verbessern, Neovaskularisationen reduzieren, Neuroprotektion fördern

? Welche Faustregeln zur IOD-Senkung können im klinischen Alltag angewendet werden?

- IOD-Senkung auf 21 mmHg grundsätzlich ausreichend
- IOD maximal um 10 % vom Ausgangswert senken; bei hohem Ausgangsdruck <20 mmHg
- IOD um etwa 30 % vom Ausgangswert senken; bei hohem Ausgangsdruck möglichst <18 mmHg, bei fortgeschrittenem Glaukom <15 mmHg senken
- Der IOD sollte gar nicht gesenkt werden, da dies den Sehnerv schädigt
- IOD grundsätzlich auf <12 mmHg senken

? Wofür sorgt eine intakte Autoregulation der Gefäße?

- Eine intakte Autoregulation sorgt für einen konstanten Blutfluss und eine stabile Versorgung von Gehirn und Auge über einen weiten systemischen Blutdruckbereich
- Es gibt keine Autoregulation
- Die Autoregulation reguliert die Herzfrequenz während des Schlafes
- Eine intakte Autoregulation sorgt für einen reduzierten Blutfluss in Gehirn und Auge
- Die Autoregulation sorgt dafür, dass Gehirn und Auge grundsätzlich stärker durchblutet werden als der Rest des Körpers

? Worauf ist aufgrund der gestörten Autoregulation bei Glaukompatienten zu achten?

- Die Autoregulation ist beim Glaukompatienten grundsätzlich nicht gestört.
- Ein IOD-Anstieg resultiert in einer verbesserten okulären Perfusion und sollte medikamentös erreicht werden.
- Ein IOD-Anstieg führt zu einer verschlechterten okulären Perfusion, starke Druckschwankungen sollten vermieden werden (Druckspitzen ebenso wie Abfälle).
- Ein IOD-Anstieg führt zu einer verschlechterten okulären Perfusion, Druckspitzen sollten vermieden werden. Druckabfälle sind unproblematisch.
- Es gibt nichts, worauf man achten müsste.

? Welche Antiglaukomatosa verbessern – zusätzlich zur IOD-Senkung – die okuläre Perfusion?

- Alle Substanzklassen
- Eine Verbesserung der okulären Perfusion zusätzlich zur IOD-Senkung wurde für keine Substanzklasse belegt.
- Nur Prostaglandinanaloga verbessern zusätzlich okuläre Perfusion.
- Carboanhydrasehemmer sind die einzige Substanzklasse, für die eine verbesserte okuläre Perfusion belegt wurde.
- Nur Alpha-2-Agonisten verbessern zusätzlich okuläre Perfusion.

? Für welche Antiglaukomatosa liegen – zusätzlich zur IOD-Senkung – Hinweise auf neuroprotektive Effekte vor?

- Für Prostaglandinanaloga
- Für keine Substanzklasse
- Für Alpha-2-Agonisten
- Für Carboanhydrasehemmer
- Für Betablocker

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Die Neuroprotektion in der Glaukomtherapie zielt darauf ab,

- den visuellen Cortex zu regenerieren.
- für eine Ummantelung des Sehnervs zu sorgen.
- sehr früh einzugreifen, bereits primären zellulären Schädigungen entgegenzuwirken und so ein weiteres Absterben von Nervenzellen zu vermeiden.
- erst dann, wenn das Glaukom schon fortgeschritten ist, die restlichen Nervenfasern zu schützen.
- Es werden keine neuroprotektiven Ansätze in der Glaukomtherapie erforscht.

? Welche neuroprotektiven Strategien sind denkbar? Bitte falsche Aussage ankreuzen.

- Oxidativen Stress reduzieren/Apoptose verhindern
- Supplementierung neurotropher, für das neuronale Wachstum essenzieller Faktoren
- Blockade der NO-Synthase und Mikrogliaaktivierung
- Blockade/Modulation der NMDA-Rezeptoren
- Blockade der DNA-Synthese und Replikation

? Was ist das Ergebnis einer klinischen Studie mit 178 Glaukompatienten, die mit einer topischen Gabe von Brimonidin bzw. Timolol versorgt wurden?

- Beide Substanzen bringen nichts.
- Beide Substanzen zeigen vergleichbare Effekte hinsichtlich IOD-Senkung und Gesichtsfelderhalt.
- Beide Substanzen erzielen eine vergleichbare IOD-Senkung; Patienten unter Timolol weisen häufiger Gesichtsfeldverluste auf als unter Brimonidin (31 % vs. 9 %).
- Timolol erzielt eine signifikant stärkere IOD-Senkung, trotzdem treten Gesichtsfeldverluste auf.
- Brimonidin erzielt eine signifikant stärkere IOD-Senkung, trotzdem treten Gesichtsfeldverluste auf.