

Gehört die Zukunft implantierbaren Release-Systemen?

Medikamentöse **Glaukomtherapie** – Ein Ausblick von Florian Rüfer

KIEL Während sich im Bereich der minimalinvasiven Glaukomchirurgie (MIGS) in den letzten Jahren viele neue Therapiemöglichkeiten ergeben haben, die bereits in Praxis und Klinik beim Patienten angekommen sind, ist der ebenfalls beträchtliche Fortschritt bei der medikamentösen Glaukomtherapie nicht ganz so offensichtlich. Eine Vielzahl von Kombinationspräparaten und neue Konservierungsmittelfreie Zubereitungen sorgen für spürbare Verbesserungen. Dennoch ist die herkömmliche Tropftherapie mit dem Makel der mangelnden Therapieadhärenz behaftet: Etwa die Hälfte der Patienten hat eine mangelhafte Tropftechnik oder eine Incompliance. Viele Rezepte werden gar nicht erst eingelöst. Viele Patienten tropfen wochenlang gar nicht und nehmen sich sogenannte „Drug holidays“. Hierfür gibt es eine Vielzahl von möglichen Gründen: fehlende Einsicht bei geringem Leidensdruck, körperliche Handicaps, einfaches Vergessen. Sehr wesentlich dürften vor allem auch die Oberflächenbeschwerden mit Hyperämien, allergischen Reaktionen und generellen Sicca-Beschwerden sein.

Die Anforderungen an eine zukunftsweisende medikamentöse Glaukomtherapie liegen klar auf der Hand: Sie muss gut verträglich sein und weniger Oberflächenbeschwerden machen. Und sie müsste idealerweise durch medizinisches Fachpersonal appliziert werden, damit eine 100-prozentige Therapieadhärenz garantiert ist. Damit das im Alltag umsetzbar ist, muss eine einzelne Applikation ausreichend lange wirksam sein. Nicht zuletzt

und den Vorteil, dass die Therapie keine operative Intervention erfordert. Klinische Ergebnisse stehen noch aus.

Eine weitere Zukunftsperspektive, die jedoch noch etwas weiter weg von der tatsächlichen klinischen Anwendung ist, liegt in den multiplen Forschungsvorhaben zu Gentherapien. Mit Gentherapien eröffnet sich ein großes Spektrum an möglichen Thera-



Abb. 1: iDose™-Travoprost-System. Titanimplantat 1,8 x 0,5 mm (m. freundl. Genehm. v. Glaukos®).

pien, die weit über die jetzigen Möglichkeiten der IOD-Senkung hinausgehen. So könnten Ganglienzellen geschützt, die Kammerwasserproduktion reguliert, der trabekuläre Abflusswiderstand reguliert oder im Augennern IOD-senkende Wirkstoffe erzeugt werden. Hierin liegen eher langfristige Hoffnungen. Es lässt sich ausmalen, dass eventuell nach einer kurzzeitigen Anwendung eine langanhaltende Wirkung eintritt. Hierdurch würden die oben genannten Kriterien an eine ideale Therapie erfüllt. Allerdings ist noch nichts davon in nächster Zeit für die klinische Anwendung beim Glaukom greifbar.

kamenträgern auch eine circa 100-fach geringere Wirkstoffkonzentration ausreichend sein und es können vergleichbare therapeutische Effekte wie mit herkömmlichen Augentropfen erzielt werden. Was bei Steroiden mit Implantaten wie Retisert®, Ozurdex® oder Iluvien® bereits verwirklicht ist, ist momentan auch für Antiglaukomatosa in der klinischen Erprobung: 2014 wurde über ein Slow-Release-System mit Latanoprost und Polyesteramid als Trägersubstanz berichtet. Im Rahmen einer Phase-I-Studie wurden mit Latanoprost beladene Polyesteramidfasern subkonjunktival und intravitreal getestet. Es konnten therapeutische Konzentrationen über einen Zeitraum von 35 Tagen erzielt werden (Thies et al. 2014). Die Studie wurde von Pfizer vorzeitig beendet.

Ein mit Travoprost beladenes Polymer namens Travoprost XR (Envisia Therapeutics, Morrisville, North Carolina, USA) wird derzeit in einer Phase-IIa-Dosisfindungsstudie an 41 bereits rekrutierten Patienten über zwei Jahre getestet. Ergebnisse sind noch nicht publiziert worden. Das biologisch abbaubare Polymer wird in die Vorderkammer appliziert und hat eine erwartete Wirkdauer von circa sechs Monaten.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgt das ebenfalls abbaubare Polymer Bimatoprost SR (sustained release) von Allergan, das sich bereits in einer internationalen multizentrischen Phase-III-Studie mit 594 Patienten und 148 Studienzentren befindet. In der Verumgruppe wird das Polymer dreimal im Abstand von jeweils vier

Monaten kommt es aufgrund des großen Konzentrationsgefälles zu einer kontinuierlichen Wirkstoffabgabe über zumindest zwölf Monate. Nach Ablauf der Wirkdauer kann im Zuge der Implantation eines neuen Implantates das alte entfernt werden. Sollte es zu einer eher unwahrscheinlichen Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff kommen, lässt sich das Implantat minimalinvasiv auch wieder entnehmen. Die vorläufigen Sicherheitsdaten zeigen keine Komplikationen und im Vergleich zur topischen Prostaglandintherapie die zu erwartende geringere konjunktivale Hyperämie. Derzeit erfolgt ein Monitoring der Endothelzellzahlen. Langzeitdaten müssen zeigen, dass dieses ähnlich einem Mikrostent geartete Implantat auch diesbezüglich unbedenklich ist.

Momentan stehen noch keine Daten aus Phase-II- oder -III-Studien in peer-reviewed Journals zur Verfügung. Dennoch haben implantierbare Medikamententräger das Potenzial, in naher Zukunft die medikamentöse Glaukomtherapie zu revolutionieren. Sie haben auch das Potenzial, die Glaukomtherapie nicht nur für Patienten mit einer mangelnden Therapieadhärenz auf ein solides Fundament zu stellen, sondern können wahr-

scheinlich die Lebensqualität der anderen Hälfte der Patienten entscheidend verbessern, die konsequent ihre Tropftherapie einhalten und deshalb besonders intensiv unter den Oberflächenproblemen leiden. Ein solches minimalinvasives Verfahren mit Applikationsintervallen von vier bis zwölf Monaten erscheint im Vergleich zu einer täglichen Tropfenapplikation oder einer monatlichen IVOM-Therapie zum Beispiel bei AMD oder Diabetes mellitus vertretbar, sofern in weiteren Beobachtungen die Unbedenklichkeit bestätigt werden kann. Die implantierbaren Medikamententräger könnten darüber hinaus mit anderen minimalinvasiven glaukomchirurgischen Eingriffen wie Mikrostents kombiniert werden. Wenn die Methode einmal etabliert ist, sind auch Kombinationspräparate mit mehreren Wirkstoffen ähnlich der jetzigen Tropftherapie vorstellbar. ■

H 15.1 **Saal Tokio** **Sa., 25.05.** **13.00–13.15 h**

► **Autor:**
PD Dr. Florian Rüfer
nordBlick Augenklinik Bellevue
Lindenallee 21–23, 24105 Kiel
E-Mail: F.Ruefer@nordblick.de

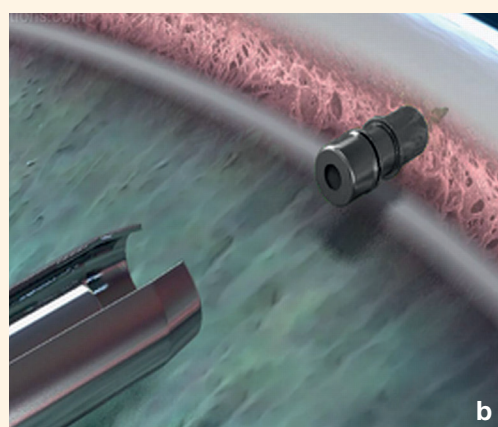
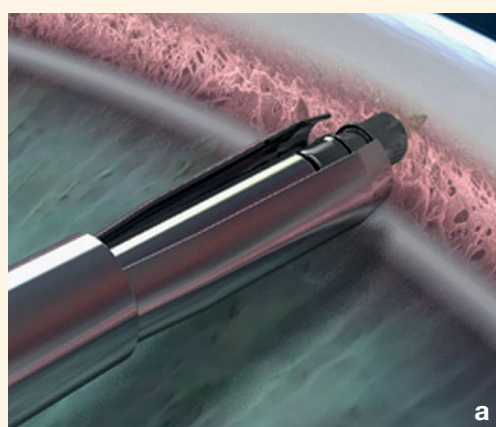


Abb. 2a,b: Das iDose™-System wird mit einem Applikator ähnlich einem trabekulären Mikrostent im Kammerwinkel implantiert und kann hiermit auch wieder entnommen werden (m. freundl. Genehm. v. Glaukos®).

muss eine zukunftsweisende Therapie weiterhin sicher sein.

Ein Forschungsansatz, der grundsätzlich in diese Richtung geht, sind Augentropfen, deren Wirkstoffe an Nanopartikel gekoppelt ins Augennere eingeschleust werden können. Hierdurch kann mit einer geringeren Wirkstoffmenge eine vergleichbare Wirkung erzielt werden, und es ist eine verlängerte Wirkdauer zu erwarten. Der Ansatz ermöglicht die Koppelung verschiedener IOD-senkender Wirkstoffe mit den Nanopartikeln. Nach der Vorstellung des Forschungsteams aus der Uniklinik Tübingen sind die Nanopartikel biologisch im Auge abbaubar, sodass keine Rückstände bleiben. Die verringerte Wirkstoffkonzentration könnte zu weniger Nebenwirkungen führen. Der Ansatz ist vielversprechend. Er hat den Nachteil, dass noch immer Patienten ans Tropfen denken müssen

Deutlich konkreter sind sogenannte Slow-Release- oder Sustained-Release-Systeme, mit denen bereits bekannte antiglaukomatöse Substanzen mithilfe eines Medikamententrägers langsamer und über einen längeren Zeitraum freigesetzt werden, sodass eine seltenere Applikation im Vergleich zu herkömmlichen Augentropfen eine vergleichbare Wirkung entfaltet. Über die Augenoberfläche könnten mit Medikamenten beladene Punctum-Plugs (Perera et al. 2016) oder in den Fornix einlegbare, mit Medikamenten beladene Polymerringe (Allergan, Dublin, Irland) diese Funktion übernehmen. Diese Ansätze befinden sich in der klinischen Erprobung und haben eine erwartete Wirkdauer von circa 90 Tagen. Einschränkungen dürften sich aus der Hornhautbarriere ergeben.

Durch Umgehen der Hornhautbarriere kann mit intraokularen Medi-

Monaten in die Vorderkammer injiziert. Für die zweite Hälfte des Jahres werden der Abschluss der Studie und die Beantragung einer FDA-Zulassung erwartet. Mit Bimatoprost SR soll nach Herstellerangaben eine Wirkdauer von vier Monaten erreicht werden.

Die längste Wirkdauer zeigt derzeit das iDose™-Travoprost-System (Glaukos®, San Clemente, Kalifornien, USA). Nach den bisher unveröffentlichten Daten einer Zwischenauswertung der laufenden Phase-II-Studie (154 Patienten) wird bisher über zwölf Monate eine konstante IOD-Senkung erreicht, die der einer einmal täglich applizierten topischen Travoprost-Therapie entspricht. Beim iDose™-System handelt es sich um ein 1,8 x 0,5 mm großes Titanimplantat (Abb. 1), das ähnlich einer iStent®-inject-Implantation im Kammerwinkel verankert wird (Abb. 2). Über eine