

# Semifluorierte Alkane als Therapie bei Meibomdrüsen-Dysfunktion

## Ergebnisse einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie

Messmer E.M.<sup>1</sup>, Kaercher T.<sup>2</sup>, Kunert K.S.<sup>3</sup>, Schrems W.<sup>4</sup>, Menzel-Severing J.<sup>4</sup>, Schrage N.<sup>5</sup>,  
Augustin A.J.<sup>6</sup>, Dacheva I.<sup>7</sup>, Geerling G.<sup>8</sup>, Krösser S.<sup>9</sup>, Beckert M.<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Augenklinik LMU München; <sup>2</sup> Augenarztpraxis Heidelberg; <sup>3</sup> Ernst-Abbe-Hochschule Jena; <sup>4</sup> Augenklinik FAU Erlangen; <sup>5</sup> Augenklinik Köln-Merheim;  
<sup>6</sup> Augenklinik Städtisches Klinikum Karlsruhe; <sup>7</sup> Univ.-Augenklinik Heidelberg; <sup>8</sup> Univ.-Augenklinik Düsseldorf; <sup>9</sup> Novaliq GmbH, Heidelberg; <sup>10</sup> CaRACS, Berlin.

### EINLEITUNG:

Die Prävalenz des Trockenen Auges wird auf 15-17% der Gesamtbevölkerung geschätzt [1]. Eine der hauptsächlichen Ursachen ist die Meibomdrüsen-Dysfunktion (MDD), welche zu einer Veränderung der Zusammensetzung der Lipidschicht des Tränenfilms und somit zu einer erhöhten Evaporation der Tränenflüssigkeit führt.

Nicht-wässrige Augentropfen mit dem Inhaltsstoff Perfluorohexyloktan (F6H8) wurden als Medizinprodukt unter den Namen NovaTears® und EvoTears® zugelassen. Diese konservierungsmittelfreien lipophilen Augentropfen unterstützen die Lipidschicht des Tränenfilms, wodurch dieser stabilisiert und gleichzeitig die Evaporation des Tränenfilms vermindert wird. Eine kürzlich durchgeführte Beobachtungsstudie an Patienten mit leichtem bis mittelschwerem hyper-evaporativem trockenem Auge zeigte bereits einen positiven Effekt der Anwendung von NovaTears® [2]. Nun wurde eine vergleichbare Studie mit Patienten mit trockenem Auge aufgrund leichter bis mittelschwerer MDD durchgeführt.

### METHODEN:

An 8 Zentren in Deutschland wurden in diese offene, prospektive Beobachtungsstudie nach erfolgter Einverständniserklärung insgesamt 72 Patienten mit trockenem Auge aufgrund leichter bis mittelschwerer MDD eingeschlossen (Tabelle 1). Die Patienten wurden angewiesen, NovaTears® 4x pro Tag in beide Augen über 6-8 Wochen zu tropfen.

Folgende Parameter wurden zu Beginn der Studie (Baseline) und nach 6-8 Wochen (Follow-up) untersucht: Visus (BCVA), Augeninnendruck (IOP), Schirmer I Test ohne Anästhesie, Tränenfilmaufreisszeit (TFBUT), korneale und konjunktivale Fluoreszeinanfärbung (Oxford Grading), Meibomdrüsen (Anzahl funktioneller Drüsen, Qualität und Quantität des Meibum), Bewertung anteriorer und posteriorer Blepharitis. Zusätzlich füllte jeder Patient einen symptombezogenen Fragebogen aus (ähnlich dem OSDI®) und wurde von dem behandelnden Arzt über das generelle Vorkommen von Symptomen (z.B. Jucken, Brennen, etc.) befragt.

Für alle Parameter außer der kornealen und konjunktivalen Fluoreszeinanfärbung und der Bewertung anteriorer und posteriorer Blepharitis wurde ein zweiseitiger gepaarter t-Test durchgeführt. Für die beiden zuvor genannten Parameter wurde ein Wilcoxon Rank Sum Test durchgeführt. Es wurden zwei Populationen unterschieden:

- Safety Analysis Population (SAP): Alle Patienten die an der Studie teilnahmen (n=72)
- Per-Protocol Population (PPP): Alle Patienten die NovaTears® über 6-8 Wochen konstant applizierten (n=61; 2 Patienten kamen nicht zur Follow-up Untersuchung, 9 Patienten applizierten NovaTears® unregelmäßig oder brachen die Anwendung ab)

Patienten, die lipidhaltige Augentropfen benutzten oder eine topische Behandlung des Auges mit Antibiotika, Steroiden oder Cyclosporin benötigten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens 2 Wochen vor der Baseline Untersuchung mit Lidkantenpflege begonnen hatten. Lidkantenpflege während der Studie war erlaubt, ebenso die Nutzung von Augensalben zur Nacht.

Wichtigste Einschlusskriterien	Details
Geschlecht	Männer und Frauen
Alter	≥ 18
TFBUT	≤ 10 s
Schirmer I Test	≥ 2 mm
Score ähnlich dem OSDI®	≥ 16 und ≤ 55
Summe korneale und konjunktivale Färbung	≤ 10 (Oxford)
Meibom-Drüsen-Dysfunktion (MDD)	verminderte Anzahl von funktionellen Meibom-Drüsen und verändertes Sekret

Tabelle 1: Wichtigste Einschlusskriterien

Tabelle 1: Wichtigste Einschlusskriterien

### ERGEBNISSE:

#### BCVA und IOP:

Visus und Augeninnendruck zeigten keine Änderungen.

#### Schirmer I Test, TFBUT, Fluoreszein-Anfärbung der Kornea & Konjunktiva:

Der Schirmer I Test zeigte am Ende der Beobachtungszeit keine Veränderung verglichen mit der Baseline Untersuchung. Im Vergleich zu der Baseline Untersuchung war die TFBUT in beiden Augen bei der Follow-up Untersuchung hochsignifikant erhöht. Die Summe aus kornealer und konjunktivaler Anfärbung war bei der Follow-up Untersuchung verglichen mit der Baseline Untersuchung hochsignifikant verringert (Tabelle 2).

Parameter	Baseline	Follow-up	Daten	P-Werte
Schirmer I (mm/5min)	OD: 11,76 ± 7,57	OD: 13,54 ± 9,28	MW ± SD	OD: p=0,18
	OS: 12,24 ± 7,71	OS: 13,85 ± 9,80	n=59	OS: p=0,21
TFBUT (sek)	OD: 5,84 ± 2,54	OD: 8,72 ± 4,58	MW ± SD	OD: p<0,0001
	OS: 5,30 ± 2,39	OS: 8,33 ± 5,02	n=60	OS: p<0,0001
Korneale & konjunktivale Färbung (Summe)	OD: 2,77 ± 1,68	OD: 1,84 ± 1,58	MW ± SD	OD: p<0,0001
	OS: 2,77 ± 1,58	OS: 2,07 ± 1,56	n=61	OS: p<0,0001

Tabelle 2: Schirmer I Test, Tränenfilmaufreisszeit (TFBUT), Fluoreszein-Anfärbung der Kornea und Konjunktiva (Oxford), PPP  
OD = rechtes Auge, OS = linkes Auge. Unterschiedliche Patientenzahl basiert auf nicht durchgeführten Messungen bei einzelnen Patienten.

### Meibomdrüsen:

In jedem Auge wurden 15 Meibomdrüsen des unteren Lides untersucht. Die Anzahl der funktionellen Drüsen zeigte sich bei der Follow-up Visite signifikant erhöht (OD: +0,86 ± 2,81, n=56, p=0,026; OS: +1,18 ± 3,38, n=55, p=0,012 (unterschiedliche Anzahl (n) da dieser Parameter bei einigen Patienten nicht erfasst wurde)). Zudem zeigte sich eine Verbesserung der Qualität und der Quantität des Meibum (Tabelle 3).

Qualität	N/A	Klar	Trüb/Weißlich	Verdickt
Baseline	2	29	67	24
Follow-up	3	66	36	17

  

Quantität	Kein	Wenig	Normal	Viel
Baseline	6	93	17	6
Follow-up	11	77	29	5

Tabelle 3: Qualität und Quantität des Meibum, PPP  
Untersuchungsergebnisse beider Augen wurden kombiniert (n=61 Patienten, demnach 122 Augen).

### Blepharitis:

Der Schweregrad anteriorer und posteriorer Blepharitis war nach 6-8 Wochen signifikant verringert (anterior: OD: p=0,0040, OS: p=0,020; posterior: OD & OS: p<0,0001, Tabelle 4).

Anteriore Blepharitis	0	+	++	+++
Baseline	48	59	15	0
Follow-up	73	42	7	0

  

Posteriore Blepharitis	0	+	++	+++
Baseline	31	53	32	6
Follow-up	60	51	11	0

Tabelle 4: Anteriore und posteriore Blepharitis, PPP  
"0" = keine Blepharitis, "+++" = maximale Blepharitis. Untersuchungsergebnisse beider Augen wurden kombiniert (n=61 Patienten, demnach 122 Augen).

### Symptome:

Die Patienten wurden vor und nach der Therapiephase bezüglich Ihrer Trockenem-Augen-assoziierten Symptome befragt. Nach 6-8 Wochen wurden weniger Symptome des trockenem Auges berichtet (Tabelle 5).

Auch der OSDI®-ähnliche Fragebogen ergab eine hochsignifikante Verbesserung der Symptome (Baseline: 37,30 ± 13,37, Follow-up: 26,37 ± 16,53; p<0,0001; n=57).

Symptom	Besserung	Verschlechterung	Keine Änderung
Brennen	25	3	33
Müde Augen	23	4	34
Rote Augen	19	5	37
Jucken	15	2	44
Verschwommenes Sehen	14	4	43
Fremdkörpergefühl	13	4	44
Verklebte Augen	10	5	46
Kopfschmerzen	6	1	54
Schleimfäden	5	4	52
Andere	7	4	50

Tabelle 5: Anzahl der mit trockenem Auge assoziierter Symptome, PPP  
Mehrfachnennungen waren möglich.

### Unerwünschte Ereignisse (UE):

Es traten 6 unerwünschte Ereignisse bei 5 Patienten auf. Vier Patienten zeigten Symptome milder bis moderater okulärer Irritation, welche möglicherweise oder definitiv mit NovaTears® zusammen hingen und bereits kurz nach dem Absetzen abklagen. Einer dieser Patienten zog sich zudem eine Sprunggelenksdistorsion zu. Ein weiterer Patient hatte eine Pneumonie, welche nicht in Zusammenhang mit NovaTears® stand.

### SCHLUSSFOLGERUNG:

Diese zweite Beobachtungsstudie mit Patienten mit trockenem Auge aufgrund leichter bis mittelschwerer MDD zeigte vergleichbare Resultate zur ersten Studie mit Patienten mit leichtem bis mittelschwerem hyper-evaporativem trockenem Auge – auch hier profitierten die Patienten von der Anwendung mit NovaTears®. Besonders die Tränenfilmstabilität und Symptome verbesserten sich signifikant. Darüber hinaus zeigte sich eine Reduktion der fluoreszein-positiven Epithelläsionen der Kornea. NovaTears® Augentropfen zeigten eine sehr gute Verträglichkeit und sichere Anwendbarkeit.

### Referenzen:

- Leitlinie Nr. 11 des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands (BVA): "Trockenes Auge" (Sicca-Syndrom)
- Steven et al., Semifluorinated Alkane Eye Drops for Treatment of Dry Eye Disease - A Prospective, Multicenter Noninterventional Study, *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015 Oct;31(8):498-503

### Finanzierung/Ethik:

- Die Studie wurde durch Novaliq GmbH, Heidelberg finanziert.
- Zustimmungen der Ethik-Kommissionen aller beteiligten Kliniken und Praxen wurden erteilt.
- Die Studie wurde unter der Nr. NCT02356341 (www.clinicaltrials.gov) registriert.
- Finanzielle Angaben der Autoren: T. Kaercher (Berater und Drittmittel Novaliq), S. Krösser (Angestellte Novaliq), M. Beckert (CEO CaRACS)