



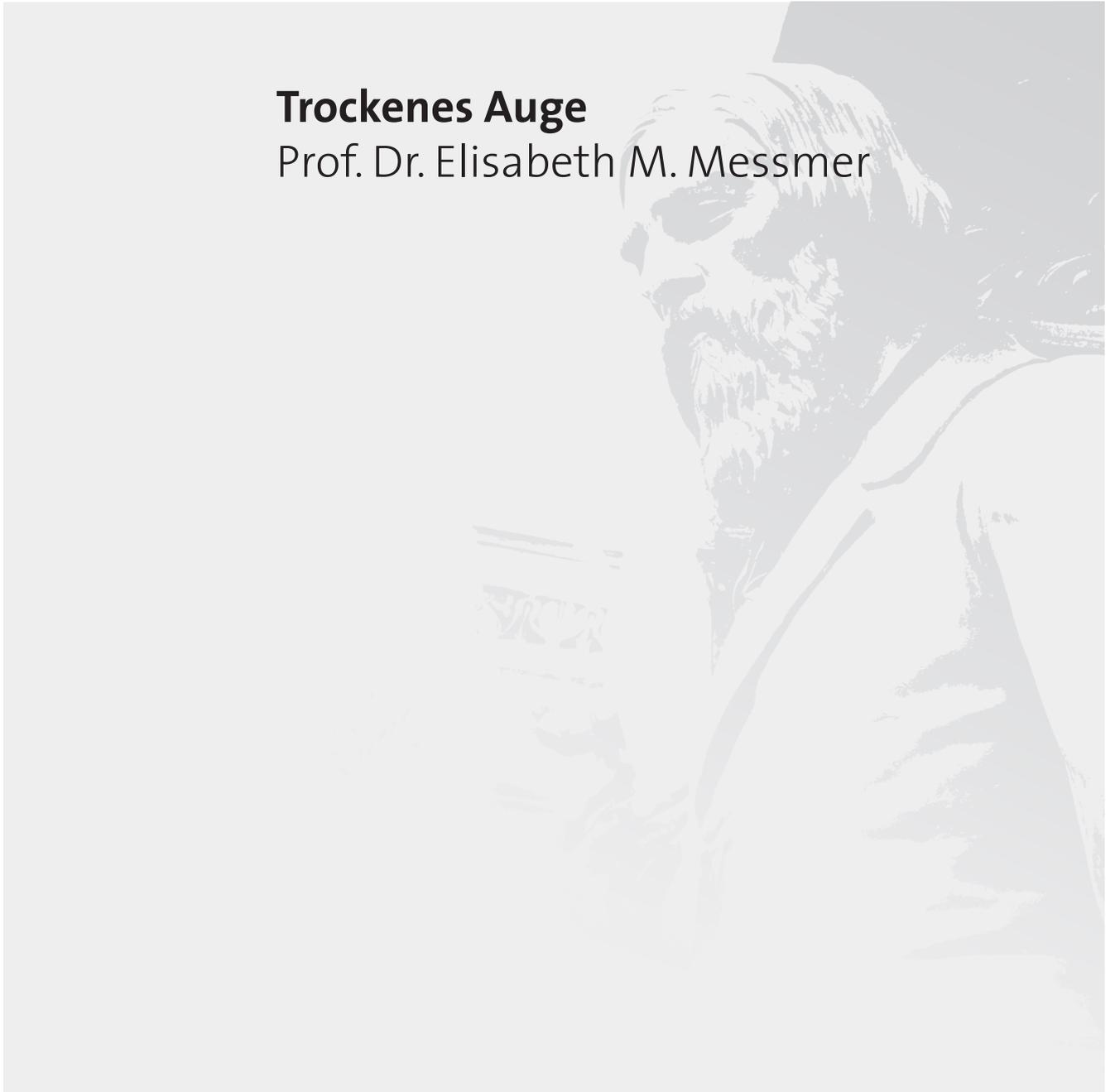
DOG 2023

DOG-
Update

State of the Art
2023

Trockenes Auge

Prof. Dr. Elisabeth M. Messmer



Trockenes Auge

Elisabeth M. Messmer
München

Vortragstätigkeit: Alcon, Bausch&Lomb, Dompé, GlaxoSmithKline, Novartis, Pharm-Allergan GmbH, Santen GmbH, Shire, Théa Pharma GmbH, TRB-Chemedica AG, Ursapharm, Visufarma

Beratertätigkeit: Alcon, DMG, Dompé, GlaxoSmithKline, Kala, Novartis, Santen GmbH, Shire, Senju, Sifi, Sun Pharmaceuticals, Théa Pharma GmbH, TRB-Chemedica AG

Themen Trockenes Auge

- Präzise Diagnose und Terminologie
- Epidemiologie (UK, DREAM-Studie, intereuropäisch)
- Assoziation des Trockenen Auges zu Blutfetten
- Assoziation des Trockenen Auges zum Vitamin-D-Spiegel
- Sjögren-Syndrom (Assoziation zu Herzerkrankungen, Sjögren-Syndrom und Schwangerschaft)
- Therapie des Trockenen Auges
 - ✓ Antientzündliche Therapie (Hydrocortison, Ciclosporin A)
 - ✓ Topischer rhNGF – Cenegermin
 - ✓ Varenicline intranasal
 - ✓ „Hot towels“
 - ✓ Low-Level-Light-Therapie für zu Hause

Trockenes Auge – Präzise Diagnose und Wortwahl

Which Dry Eye? The Case for Precise Diagnostic Terminology in Ophthalmology

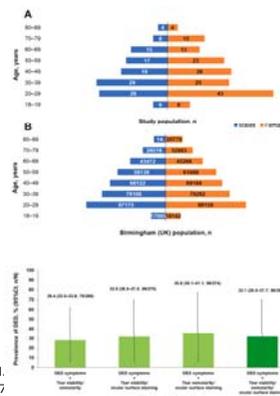
- **Trockenes Auge** → Assoziation: trockene Augenoberfläche, nicht genug Tränen?
- Viele unterschiedliche Augenoberflächenprobleme mit unterschiedlicher Pathogenese (Entzündung, erhöhte Verdunstung, Nervendysfunktion etc.) unter der Diagnose „Trockenes Auge“ subsumiert z.B.:
 - ✓ Primäres/sekundäres Sjögren-Syndrom, GVHD
 - ✓ Okuläre Rosazea
 - ✓ Neurotrophe Keratopathie
 - ✓ Neuropathische Augenschmerzen
- Probleme in Kommunikation mit Patienten und Kollegen
- Probleme bei Rekrutierung in Studien und Interpretation von Studienergebnissen
- **Präzise Wortwahl und Diagnose notwendig!**

Anat Galor et al. Ophthalmology. 2023 Mar;130(3):239-241

Epidemiologie

Trockenes Auge in England

- Studienpopulation: 282 Freiwillige, mittleres Lebensalter 40 Jahre (18-88 Jahre), 56%♀
- Prävalenz des Trockenen Auge (TFOS-DEWS-II-Kriterien): **32,1%**
- Risikofaktoren:
 - ✓ Weibliches Geschlecht
 - ✓ Systemische/okuläre Erkrankungen (z.B. Augenoperationen, OR 2,7)
 - ✓ Kurze Schlafzeiten (< 6 Stunden, Parasympathikus ↓, OR 5,05)
 - ✓ > 4 Stunden „outdoor“ Aktivität am Wochenende (OR 2,4)



Vidal-Rohr M et al. Contact Lens and Anterior Eye, <https://doi.org/10.1016/j.clae.2023.101837>

Alter und Symptome/Zeichen des Trockenen Auges

- Studienpopulation: 535 Patienten mit mildem bis schwerem Trockenem Auge (DREAM-Studie)
- ✓ Alter assoziiert mit zunehmenden Zeichen des Trockenen Auges (HH-Anfärbung, TFBUT, Tränenfilm-Osmolarität, Composite Schweregrad Score) - **aber NUR BEI FRAUEN!**
- ✓ Keine Assoziation des Alters zu Symptomen des Trockenen Auge (HH-Sensibilität ↓)

Table 6. Association of DED Symptoms and Signs and Age among DREAM Female Participants (Combining Baseline, 6 Mo, and 12 Mo)

	n	Mean (SD)	P	Adjusted P*	Adjusted P*						
DED total score	239	36.81 (19.26)	112	36.44 (19.41)	411	35.75 (17.62)	390	35.79 (17.45)	0.17	0.11	0.14
OCLE score	239	21.16 (13.91)	112	21.22 (13.92)	411	20.27 (12.61)	390	20.41 (12.41)	0.17	0.26	0.17
TFOS-DEWS-II score	198	10.76 (11.71)	104	10.24 (11.27)	411	10.48 (12.04)	390	10.15 (11.46)	0.26	0.26	0.26
TFOS-DEWS-II score	118	4.28 (3.22)	63	3.48 (2.50)	402	3.18 (3.00)	390	3.18 (3.27)	0.0005	0.0005	0.0002
Schirmer test score in 5 minutes	168	10.76 (11.71)	104	10.24 (11.27)	411	10.48 (12.04)	390	10.15 (11.46)	0.17	0.17	0.17
Corneal staining score	168	2.37 (2.30)	63	2.32 (2.22)	402	2.27 (2.01)	390	2.35 (2.11)	0.0005	0.0005	0.0005
Composite dry eye severity score based on signs	118	2.42 (1.38)	63	2.32 (1.27)	402	2.45 (1.61)	390	2.35 (1.51)	0.02	0.02	0.02
Composite dry eye severity score based on signs and symptoms	118	2.75 (1.99)	63	2.59 (1.85)	402	2.68 (1.90)	390	2.69 (1.71)	0.004	0.004	0.004
Test retestability (intra-test)	118	0.42 (0.20)	63	0.35 (0.20)	402	0.35 (0.20)	390	0.35 (0.21)	0.0001	0.0001	0.0001

Table 7. Association of DED Symptoms and Signs and Age among DREAM Male Participants (Combining Baseline, 6 Mo, and 12 Mo)

	n	Mean (SD)	P	Adjusted P*	Adjusted P*						
DED total score	63	31.46 (15.70)	79	31.51 (15.96)	74	29.98 (16.01)	62	30.21 (15.16)	0.21	0.21	0.21
OCLE score	63	20.08 (14.10)	79	20.43 (15.94)	74	19.50 (16.59)	62	20.26 (14.48)	0.19	0.19	0.19
TFOS-DEWS-II score	63	10.49 (10.25)	79	10.42 (11.01)	74	10.26 (12.46)	62	10.24 (10.47)	0.16	0.16	0.16
TFOS-DEWS-II score	130	4.23 (3.87)	150	4.26 (3.75)	148	3.76 (3.24)	130	3.89 (3.32)	0.89	0.89	0.89
Schirmer test score in 5 minutes	130	10.26 (10.25)	150	11.45 (11.92)	148	11.71 (10.91)	130	10.28 (10.49)	0.29	0.29	0.29
Corneal staining score	130	2.88 (2.42)	150	3.92 (2.38)	148	2.58 (2.29)	130	2.98 (2.38)	0.04	0.04	0.04
Composite dry eye severity score based on signs	130	2.68 (1.52)	150	2.62 (1.69)	148	2.68 (1.21)	130	2.62 (1.49)	0.26	0.26	0.26
Composite dry eye severity score based on signs and symptoms	130	2.62 (1.51)	150	2.52 (1.63)	148	2.74 (1.22)	130	2.62 (1.49)	0.42	0.42	0.42
Test retestability (intra-test)	130	0.46 (0.24)	150	0.37 (0.20)	148	0.37 (0.20)	130	0.47 (0.20)	0.84	0.84	0.84

Zhao M & DREAM Research Study Group, Ophthalmology Science 2023; 3:1-10

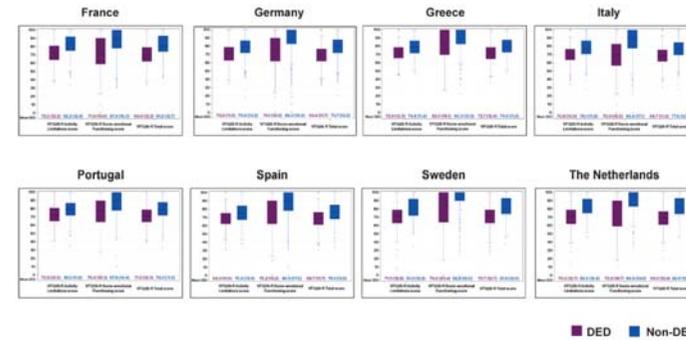
Trockenes Auge im europäischen Vergleich

- Probanden > 18 Jahre mit (n=6084) & ohne (n=6161) Trockenes Auge aus 8 europäischen Ländern
- Alle: Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25), EuroQOL-questionnaire (EG-5D-5L)
- Patienten mit Trockenem Auge: Eye Dryness Score VAS, Ocular Comfort Index, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, 50% IDEEL, 50% SPEED-Questionnaire
- **Patienten mit Trockenem Auge:**
 - ✓ Niedrigere funktionelle Sehschärfe
 - ✓ Niedrigeren allgemeinen Gesundheitsstatus

Eye Dryness Score korrelierte mit mehr Symptomen, niedrigerer funktioneller Sehschärfe, mehr Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität, der tägliche Aktivitäten und der Lebensqualität

Boboridis KG, Messmer EM et al. BMJ Open 2023;13:e067007

Trockenes Auge im europäischen Vergleich



Boboridis KG, Messmer EM et al. BMJ Open 2023;13:e067007

Trockenes Auge im europäischen Vergleich

Table 2 DED-related healthcare resource utilisation per country in the past 12 months prior to the survey

Category of HCRU	France n=1000	Germany n=1002	Greece n=529	Italy n=1002	Portugal n=506	Spain n=1035	Sweden n=506	The Netherlands n=504
Ocular HCP visits, mean (SD)	1.52 (2.14)	2.28 (3.41)	1.63 (1.80)	1.92 (1.93)	1.33 (1.92)	1.53 (1.92)	0.32 (1.03)	2.20 (6.87)
All HCP visits, mean (SD)	2.68 (5.46)	3.30 (5.16)	1.94 (2.58)	2.50 (3.55)	2.43 (3.27)	3.26 (3.94)	1.51 (5.43)	3.80 (9.52)
DED-related hospitalisations, n (%)	20 (2.00)	17 (1.70)	4 (0.76)	16 (1.60)	20 (3.95)	11 (1.06)	8 (1.58)	6 (1.19)
ODP expenditure, mean (SD) €	38.02 (188.02)	95.93 (303.69)	119.91 (237.87)	239.28 (341.13)	121.46 (340.83)	117.93 (268.40)	226.18 (443.71)	72.84 (214.57)
Work hours missed, mean (SD)	0.77 (4.72)	0.95 (4.83)	1.07 (5.43)	0.84 (4.07)	0.96 (5.38)	0.83 (3.65)	0.49 (2.64)	0.89 (4.73)

DED, dry eye disease; HCP, healthcare professional; HCRU, healthcare resource utilisation; n, number of participants; ODP, out of pocket.

Boboridis KG, Messmer EM et al. BMJ Open 2023;13:e067007

Fazit

- Trockenes Auge: Präzise Diagnose und Terminologie sind relevant
- Trockenes Auge in UK: 1/3 der Population
- Risikofaktoren: weibliches Geschlecht, Allgemeinerkrankungen, okuläre Erkrankungen, kurze Schlafzeiten, mehr "Outdoor" Aktivitäten
- Zeichen des Trockenen Auges nehmen nur bei Frauen mit dem Alter zu
- Trockenes Auge im europäischen Vergleich sehr uniform

Trockenes Auge und Blutfette

„Dyslipidemia Exacerbates Meibomian Gland Dysfunction“

- Metaanalyse von 5/11 Studien bezüglich Trockenem Auge und Dyslipidämie
- ✓ Meibomdrüsendysfunktion (MGD) war signifikant assoziiert mit hohem Gesamtcholesterin (OR 5,245, $p < 0,01$) und hohen Triglyceriden (OR 3,264, $p < 0,001$)
- ✓ Keine Assoziation zu hohem LDL und niedrigem HDL
- ✓ MGD-Patienten mit hohem Gesamtcholesterin ≥ 200 mg/dl: **20-78%** (Kontrollen 6,1-45%)
- ✓ MGD-Patienten mit hohen Triglyceriden ≥ 150 mg/dl: **8,3-90%** (Kontrollen 1,1-48%)
- ✓ MGD-Schweregrad höher bei Dyslipidämie
- Dyslipidämie und hohes Gesamtcholesterin/hohe Triglyceride sind ein Risikofaktor für Meibomdrüsendysfunktion

Tomioka J et al. J. Clin. Med. 2023, 12, 2131

Trockenes Auge und Statintherapie

- Retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit 780766 Patienten unter Lipid-senkenden Medikamenten (2002-2016)
- Davon 17409 mit neuer Diagnose „Trockenes Auge“ während ≥ 2 Jahre Nachverfolgungszeit
- Match 1:4 mit Kontrollpatienten
- ✓ **Statin-Anwender hatten ein signifikant höheres Risiko für ein Trockenes Auge als Kontrollen (OR 1,12; $p < 0,0001$)**
- ✓ Kein Unterschied bei Statinanwendung > 180 d und < 90 Tage
- ✓ Kein Unterschied zwischen lipophilen und hydrophilen Statinen
- ✓ Fibrat-Anwender zeigten keine höhere OR für ein Trockenes Auge als Kontrollen

Chien NL et al. Acta Ophthalmol. 2023 Mar 20. doi: 10.1111/aos.15656. Online ahead of print.

Trockenes Auge und Vitamin D

Trockenes Auge und Vitamin-D-Status

- Fall-Kontroll-Studie
- 144 postmenopausale Frauen (60,1 ± 5,32 Jahre)
- Gruppe-A (Kontrollen *n*: 70); Gruppe-B (Trockenes Auge; OSDI +; *n*: 70); Subgruppe-B1 (klinische Tests negativ; *n*: 30); B2 (klinische Tests positiv; *n*: 40)
 - ✓ Signifikant niedrigere Vitamin-D-Blutspiegel bei Patienten mit Trockenem Auge (14,36 ± 4,08 ng/ml) im Vergleich zu Kontrollen (19,19 ± 6,4 ng/ml) (*P* = 0.001)
 - ✓ Signifikant niedrigere Vitamin-D-Blutspiegel in Subgruppe B2 (13,15 ± 3,51 ng/ml) verglichen zu Subgruppe B1 (15,57 ± 4,66 ng/ml) (*P* = 0.01)
- Trockenes Auge assoziiert mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln bei menopausalen Frauen!

Malik D et al. Int J Appl Basic Med Res. 2023 Apr-Jun;13(2):83-88

Fazit

- Trockenes Auge/Meibomdrüsendysfunktion ist mit Dyslipidämie und lipidsenkender Statin-Therapie assoziiert
- Postmenopausale Patientinnen mit Trockenem Auge zeigen signifikant erniedrigte Vitamin-D-Blutspiegel
- Die Bestimmung der Blutfette (Gesamtcholesterin, Triglyceride) und des Vitamin-D-Spiegels im Blut sollten evtl. Teil der Abklärung des Trockenem Auges sein

Sjögren Syndrom

Sjögren Syndrom

- Komplexe systemische rheumatische Erkrankung
- Frauen : Männer – 9:1
- Exokrine Drüsen (Speichel- und Tränenrüden) → okuläre und orale Symptome (98% der Patienten, 89% beides) – **aber nicht 100%!**
- Sehr häufig: Arthralgie, Fatigue-Syndrom (bis 80% der Patienten, QOL↓), Speicheldrüsenanschwellung
- Bis zu 1/3 der Patienten: Neurologische, renale, vaskuläre, pulmonale Manifestationen (oft unerkant)
- Bis zu 44x erhöhtes Risiko für B-Zell-Lymphom (5-10% der Sjögren-Patienten)



Bandeira M et al. ARP Rheumatology 2022;4:268-270
 †Lee AYS et al. Front. Immunol. 14:1115548. doi: 10.3389/fimmu.2023.1115548

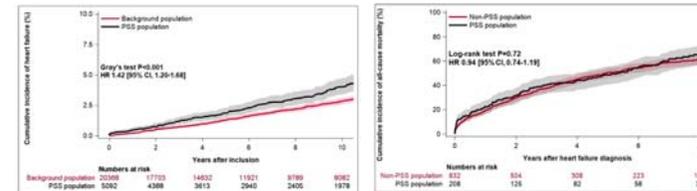
Sjögren Syndrom

- 4 Subgruppen: (1)wenig Symptome, (2)ausgeprägte Symptome, (3)dominante Trockenheit mit Fatigue, (4)dominante Schmerzen mit Fatigue
- Diagnose: Klinik, spezifische Autoantikörper (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB) und Evaluierung der Speicheldrüsen (Speicheldrüsenbiopsie, Ultraschall der Speicheldrüsen)
- Bis zu 75% der Patienten sind anti-Ro/SSA positiv und bis zu 50% anti-La/SSB positiv – aber nicht 100%
- Anti-Ro⁵²/SSA (12%) mit hoher Krankheitsaktivität, Vaskulitis, pulmonaler Beteiligung, positiven Rheumafaktoren und Kryoglobulinämie assoziiert¹
- Rheumafaktoren, ANA häufig positiv, evtl. prognostische Marker

Bandeira M et al. ARP Rheumatology 2022;4:268-270
¹Lee AYS et al. Front. Immunol. 14:1115548. doi: 10.3389/fimmu.2023.1115548

Sjögren Syndrom und Herzerkrankung

- 5092 dänische Patienten mit neu diagnostiziertem primärem Sjögren Syndrom (PSS) – gematcht mit 20368 Kontrollen (mittleres Alter 57 Jahre, 87,3% Frauen, mediane Beobachtungszeit 7,4 Jahre)
- Kumulative Inzidenz für Herzversagen nach 10 Jahren: 4% PSS vs. 2,8% Kontrollen (p<0,001; Hazard Ratio 1,42)



Sun G et al. J Intern Med. 2023 Apr;293(4):457-469

Sjögren Syndrom und Schwangerschaft

- Sjögren Syndrom verschlechtert sich oft während Schwangerschaft
- Oft komplizierte Schwangerschaft bei Sjögren-Patientinnen
- Abhängig von mütterlicher Erkrankung, Krankheitsaktivität, bestehendem Organschaden, Antikörperprofil, medikamentöse Behandlung
- SSA/SSB-Antikörper kreuzen Placenta (ab ca. 12.SSW) → Myokarditis, Arrhythmie

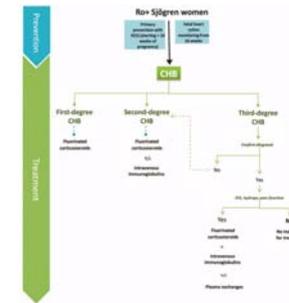
Table 1. Pregnancy outcomes in women with Sjögren syndrome

Author	Study design	Pregnancies, no.	Spontaneous abortions, no. (%)	Still births, no. (%)	Induced abortions, no. (%)	IUGR, no. (%)	Premature deliveries, no. (%)	Live births, no. (%)	Congenital heart block, no. (%)
Sicoulet et al. ¹⁶ 1994	Retrospective study with questionnaire	207	18 (9)	3 (1.5)	75 (36)	NR	2(1)	111 (54)	2 (1)
Siamopoulos-Mavrou et al. ¹⁷ 1988	Retrospective study with questionnaire	63	13 (21)	2 (3)	NR	NR	0	48 (76)	NR
Julkunen et al. ¹¹ 1995	Retrospective study with records and interview	55	10 (18)	1 (2)	NR	1 (2)	1 (2)	44 (80)	NR
Piotti et al. ¹⁸ 2013	Case-control delivery registry linkage study	45	4 (9)	0 (0)	1 (2)	NR	6 (13)	40 (89)	2 (4)
Takasa et al. ¹⁹ 1991	Retrospective study with questionnaire	39	2 (5)	0 (0)	9 (23)	NR	1 (3)	28 (72)	NR
De Carolis et al. ²⁰ 2014	Electronic case records review	34	10 (29)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	9 (27)	23 (68)	2 (6)

Gupta S et al. Perm J 2017;21:16-047
 Monolis AA et al. Trends Cardiovasc Med 2020; 30:275-86

Sjögren Syndrom und Schwangerschaft

- Häufig: neonataler Herzblock (Schaden am atrioventrikulären Knoten durch anti-SSA/SSB); Prävalenz bei anti-SSA-positiver Mutter: 2-5%, Rezidivrate bei erneuter Schwangerschaft: 12-25%



Gupta S et al. Perm J 2017;21:16-047
 Brito-Zerón P et al. for the Sjögren Big Data Consortium. Clin Exp Rheumatol 2020, 38: S95-102

Sjögren Syndrom und Schwangerschaft

- Neonataler Lupus (5-16%)



- ✓ Interdisziplinäres Management der Schwangerschaft: Gynäkologe, Rheumatologe, Pädiater
- ✓ Kontrollierte Erkrankung 3-6 Monate vor Schwangerschaft
- ✓ Reduktion von Entzündung und Antikörpern während Schwangerschaft (Steroide +/- Hydroxychloroquin)
- ✓ Kardiale Überwachung des Embryos

Gupta S et al. Perm J 2017;21:16-047
 Brito-Zerón P et al. for the Sjögren Big Data Consortium.
 Clin Exp Rheumatol 2020, 38: S95-102
 Gyrka-Marton M et al. Int J Mol Sci 2021; 22: 9281

Fazit – Sjögren Syndrom

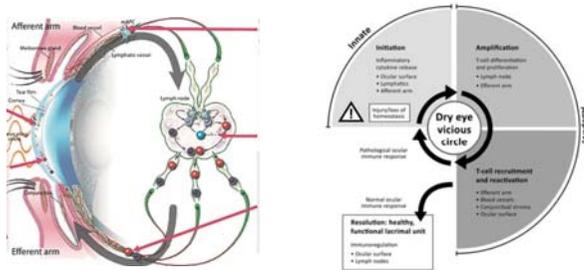
- Nicht alle Patienten haben orale/okuläre Symptome
- Nicht alle Patienten haben SSA/SSB Autoantikörper
- Sjögren-Syndrom mit erhöhter Prävalenz an Herzversagen assoziiert
- Schwangerschaft führt oft zur Verschlechterung des okulären Sjögren-Syndroms
- Komplizierte Schwangerschaft bei SSA/SSB+ Patientinnen zu erwarten → engmaschige interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig

Therapie des Trockenen Auges

Antientzündliche Therapie

Anti-Inflammatories in the treatment of DED – a review

- Entzündung als wichtiger pathogenetischer Faktor → Verlust der Homöostase der Augenoberfläche



Perez VL... Pflugfelder S. J Ocul Pharmacol Ther 2023; 39:89-101

Anti-Inflammatories in the treatment of DED – a review

- Effektive **on-label** antientzündliche Therapien:
 - ✓ Kortikosteroide
 - ✓ Ciclosporin A
 - ✓ (Lifitegrast – LFA-1-Antagonist, zugelassen in den USA)

TABLE 2. DRUGS USED OFF-LABEL FOR THE MANAGEMENT OF INFLAMMATORY DRY EYE DISEASE

Drug category/class	Active ingredient
Immunosuppressant (calcineurin inhibitor)	Tacrolimus
Antibiotic (tetracycline)	Doxycycline
Antibiotic (tetracycline)	Minocycline
Antibiotic (macrolide)	Azithromycin
Dietary supplement	Omega-3 fatty acids Omega-6 fatty acids (gamma linoleic acid)
Autologous blood product (serum/plasma)	Cytokines/proteins present in serum/plasma

Perez VL... Pflugfelder S. J Ocul Pharmacol Ther 2023; 39:89-101

Hydrocortison AT als Pulstherapie

Short-term results of a pulsed therapy with hydrocortisone eye drops to treat moderate to severe dry eye in primary Sjögren syndrome patients

- Hydrokortison 0,335% topisch, **Pulstherapie**: 3x/d x 2d, 2x/d x 2d, 1x/d x 2d (= 6 Tage) pro Monat für 3 Monate, dann alternierend für weitere 3 Monate

		Baseline	3 months	6 months	p
		Mean ± SD, mmHg	Mean ± SD, mmHg	Mean ± SD, mmHg	
Mean IOP	Right eye	14.50 ± 2.05	15.20 ± 2.15	14.68 ± 2.25	p = 0.061 [†]
	Left eye	14.75 ± 1.97	14.97 ± 2.38	14.62 ± 2.04	p = 0.383 [‡]
BCVA	Right eye	0.040 ± 0.07	0.040 ± 0.06	0.027 ± 0.05	p = 0.255 [‡]
	Left eye	0.035 ± 0.05	0.035 ± 0.05	0.035 ± 0.06	p = 1.000 [‡]

- Subjektive Symptome (OSDI) signifikant ↓
- Gebrauch von Tränenersatzmitteln signifikant ↓

Menchini M et al. Graefes Arch for Clin and Exp Ophthalmol (2023) 261:1029-1036

Short-term results of a pulsed therapy with hydrocortisone eye drops to treat moderate to severe dry eye in primary Sjögren syndrome patients

Table 3 Fluorescein/Lissamine green staining and conjunctival hyperemia (Efron scale) data at baseline, 3 months, and 6 months

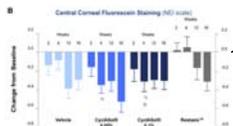
	Baseline	3 months	6 months	p	Baseline versus 3 months	3 months versus 6 months	Baseline versus 6 months
Fluorescein staining	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD				
Right eye	1.88 ± 0.91	1.35 ± 0.80	1.05 ± 0.67	p < 0.001 ^a	p < 0.001 ^b	p = 0.037 ^b	p < 0.001 ^b
Left eye	1.70 ± 0.96	1.28 ± 0.75	0.93 ± 0.57	p < 0.001 ^a	p = 0.019 ^b	p = 0.009 ^b	p < 0.001 ^b
Lissamine green staining	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD				
Right eye	1.66 ± 1.21	1.13 ± 0.90	0.95 ± 0.76	p < 0.001 ^a	p < 0.001 ^b	p = 0.328 ^b	p < 0.001 ^b
Left eye	1.03 ± 0.90	0.72 ± 0.68	0.44 ± 0.55	p = 0.001 ^a	p = 0.079 ^b	p = 0.004 ^b	p = 0.001 ^b
Efron scale	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD				
Right eye	2.76 ± 0.85	2.08 ± 0.90	1.73 ± 0.79	p < 0.001 ^a	p < 0.001 ^b	p = 0.001 ^b	p < 0.001 ^b
Left eye	2.67 ± 0.94	1.85 ± 0.65	1.41 ± 0.60	p < 0.001 ^a	p < 0.001 ^b	p < 0.001 ^b	p < 0.001 ^b
Tear Lab	Mean ± SD, mmol/L	Mean ± SD, mmol/L	Mean ± SD, mmol/L				
Right eye	318.82 ± 18.6	314.80 ± 17.3	313.71 ± 15.0	p = 0.002 ^a	p = 0.003 ^b	p = 0.518 ^b	p = 0.001 ^b
Left eye	317.94 ± 13.9	314.02 ± 10.9	313.02 ± 10.1	p = 0.037 ^a	p = 0.006 ^b	p = 0.630 ^b	p = 0.028 ^b
Interocular difference	9.45 ± 17.8	8.25 ± 15.6	7.77 ± 13.5	p = 0.327 ^a	p = 0.433 ^b	p = 1.000 ^b	p = 0.609 ^b

Menchini M et al. Graefes Arch for Clin and Exp Ophthalmol (2023) 261:1029–1036

Ciclosporin A topisch

Neue Ciclosporin A-Formulierung – erstmalig vorgestellt im Update 2019

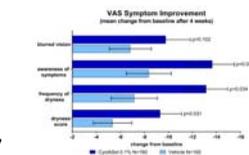
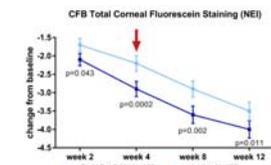
- CyclASol®, EyeSol-Technologie basierend auf semifluorinierten Alkanen, unkonserviert
- Phase II, Multi-Center, randomisiert, Vehikel-kontrolliert, doppelt-maskiert: **CyclASol® 0,05%, 0,1% vs. Vehikel vs. Restasis®**, 207 Patienten, 2x/d x 16 Wochen
- Signifikant reduzierte Oberflächenanfärbung i.V. Plazebo und Restasis, erster Effekt **nach 14 d**
- OSDI signifikant reduziert (p < 0,01) vs. Plazebo
- Okuläre NW: CyclASol 0,05%/0,1%: 13,7%, Restasis 20,8%, mild



Wirta DL et al. A clinical Phase II Study to Assess Efficacy Safety, and Tolerability of CyclASol for Treatment of Dry Eye Disease. Ophthalmology 2019, epub ahead of print

Neue Wasser-freie 0,1%ige Ciclosporin A-Formulierung (CyclASol®)

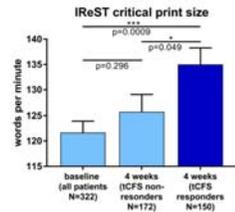
- Phase 2B/3-Studie (**ESSENCE-1**), prospektiv, randomisiert, Vehikel-kontrolliert, doppelt-maskiert: **CyclASol® 0,1% vs. Vehikel**, 328 Patienten, 2x/d x 12 Wochen
- ✓ Hornhautanfärbung signifikant ↓ nach 2 Wochen (p = 0,0002)
- ✓ Keine signifikante Änderung des OSDI-Symptom scores
- ✓ Verbesserung des Eye Dryness Scores nach 4 Wochen (p = 0,03)



Sheppard JD et al. Cornea 2021; 40: 1290-7

Neue Wasser-freie 0,1%ige Ciclosporin A-Formulierung (CyclASol®)

- ✓ Verbesserung der Lesefähigkeit
- ✓ Exzellente Verträglichkeit



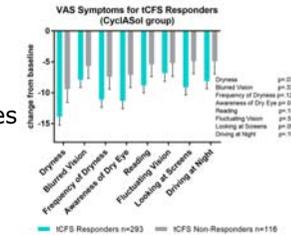
Ocular AEs* that occurred in more than 2% of patients

AE	4 weeks (ICFS non-responders N=172)	4 weeks (ICFS responders N=150)
Visual acuity reduced	5 (3.1)	3 (1.8)
Instillation site pain	4 (2.5)	2 (1.2)
Vision blurred	2 (1.2)	4 (2.4)

Sheppard JD et al. Cornea 2021; 40: 1290-7

Neue Wasser-freie 0,1%ige Ciclosporin A-Formulierung (CyclASol®)

- Phase 3-Studie (**ESSENCE-2**), Multicenter, prospektiv, randomisiert, Vehikel-kontrolliert, doppelt-maskiert: **CyclASol® 0,1% vs. Vehikel**, 834 Patienten, 2x/d x 12 Wochen
 - ✓ Hornhautanfärbung signifikant ↓ an Tag 29 (p=0,03)
 - ✓ Signifikant häufiger Verbesserung des HH-Scores ≥ 3 unter CSA vs. Kontrolle (p<0,001)
 - ✓ Keine Verbesserung des Eye Dryness Scores insgesamt
 - ✓ CSA-Responder: signifikante Symptomverbesserung (mindestens p= 0,03)
- Alpek EK et al. JAMA Ophthalmol. 2023 May; 141(5): 459-466.

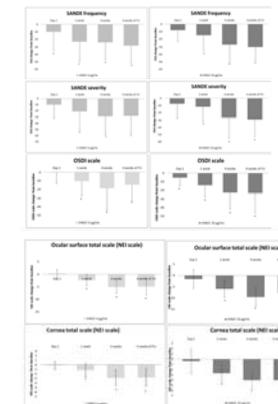


Topisches Cenegermin (rhNGF)

Topischer rekombinanter Nervenwachstumsfaktor (rhNGF) in der Therapie des Trockenen Auges

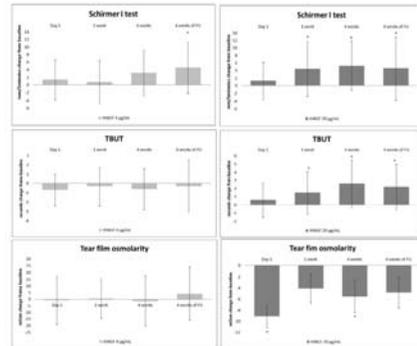
- Phase IIa-Studie, prospektiv, open-label
- 40 Patienten mit moderatem bis schwerem Trockenem Auge
- rhNGF AT 20µg/ml (G1) oder 4µg/ml (G2), 2x/d, 28 d
- Symptome und Hornhautanfärbung verbesserten sich signifikant mit beiden Konzentrationen

Sacchetti M et al. Br J Ophthalmol, 2020; 104: 127-35
 Coco G et al. Drug Today 2023, 59: 113-123



Topischer rekombinanter Nervenwachstumsfaktor (rhNGF) in der Therapie des Trockenen Auges

- Tränenfunktionen verbesserten sich unter rhNGF 20µg/ml



Sacchetti M et al. Br J Ophthalmol, 2020; 104: 127-35
 Coco G et al. Drug Today 2023, 59: 113-123

Therapie des Trockenen Auges Varenicline Nasenspray

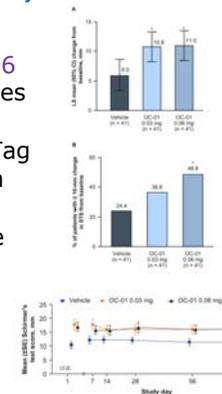
Intranasales Varenicline

- Intranasales Varenicline wurde 2021 zur Behandlung des Trockenen Auges von der FDA zugelassen
- Es stimuliert nikotinische Acetylcholinrezeptoren und somit den parasymphathischen Trigemini-Stimulationsweg
- Wahrscheinlich ist mit intranasalem Varenicline keine Langzeit-Remission des Trockenen Auges zu erwarten wie nach anti-entzündlicher Therapie
- ✓ Neuer Therapieansatz, effektiv, nicht-ophthalmologisch, wenig Nebenwirkungen

Zitko KL et al. J Pharm Pract 2022, June 15. Epub ahead of print
 Pflugfelder SC et al. Ocul Surf 2022; 25: 58-64

Intranasales Varenicline – Phase II Studie ("MYSTIC")

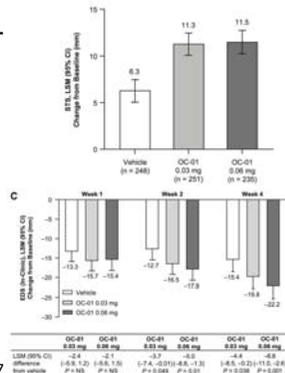
- 123 Patienten ≥22 Jahre mit Trockenem Auge
- Randomisiert 1:1:1 zu OC- 01 0,03 mg, OC-01 0,06 mg, oder Vehikel (n=41 pro Gruppe), 2x/d, intranasales Spray x 12 Wochen
- Patienten unter OC-01 0,03 & 0,06 mg hatten an Tag 84 signifikant erhöhte Schirmertest-Werte i.V. zum Vehikel (11 mm für OC-01 0,03 und 0,06 mg)
- Eine signifikant höhere Anzahl von Patienten zeigte eine **Verbesserung von ≥10-mm im Schirmertest** unter OC-01 0,06 mg (48.8%; p = 0.024) versus Vehikel (24.4%)
- Häufigste NW: Niesen, keine schwerwiegenden Nebenwirkungen



Quiroz-Mercado H et al. Ocul Surf 2022; 24: 15-21

Intranasales Varenicline – Phase III Studie (“ONSET-2”)

- Gleiches Studiendesign wie Mystic-Studie, aber nur für 4 Wo
- 758 Patienten (OC-01 0,03 mg: 260; OC-01 0,06mg; 246, Vehikel: 252)
- ✓ Signifikant mehr Patienten mit Verbesserung im Schirmer-Test für beide Varenicline-Konzentrationen versus Vehikel ($p < 0,0001$)
- ✓ „Eye Dryness Score“ nach 2 Wochen signifikant verbessert
- ✓ Nebenwirkungen mild: Niesen, Husten, Rachenirritation, Irritation an Instillationsort



Wirta D et al. Ophthalmology 2022; 129: 379-87

Fazit – Therapie des Trockenen Auges

- Hydrocortison kann sicher und wirkungsvoll als Pulstherapie (z.B. 6 Tage/Monat) eingesetzt werden
- Wasserfreies Ciclosporin 0,1% reduziert bereits nach 2 Wochen Zeichen und Symptome des Trockenen Auges bei guter Verträglichkeit
- Cenergermin (rhNGF) AT verbessern Zeichen und Symptome des Trockenen Auges sowie Tränenfunktion
- Varenicline Nasenspray reduziert Symptome des Trockenen Auges und erhöht Tränenproduktion

Therapie der Meibomdrüsendysfunktion Lidkantenpflege - „Heiße Kompressen“

Meta-Analyse zu „Hot Towels“ in der Therapie der Meibomdrüsendysfunktion

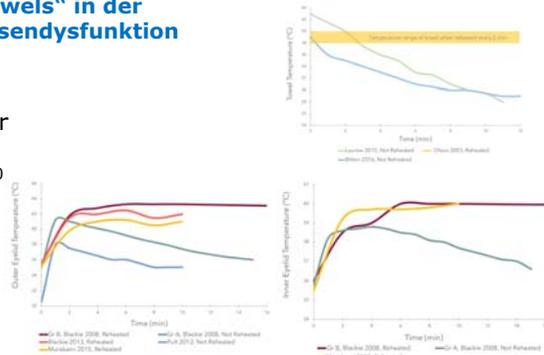
- Pubmed-Ergebnisse 5/21
- 903 Studien, 22 entsprachen Einschlusskriterien
- Heiße Kompressen/Waschlappen reduzieren signifikant Symptome des Trockenen Auges

First author	Description	Temp	Reheating	Duration
Olsson MC [29]	Cotton cloth, folded four times.	40 °C	Every 2 min	30 min
Blackie CA [34]	Cotton cloth, folded four times.	45 °C	A: NO B: Every 2 min C: Every 2 min	A: 15 min B: 30 min C: 30 min
Blackie CA [33]	Cotton cloth, folded four times.	45 °C	Every 2 min	30 min
Murakami DK [31]	Microfiber towels, folded and bundled	47 °C	Every 2 min	10 min
Kreemers I [38]	Unspecified towel/cloth	40 °C	Every 20 sec, 2 min or 5 min	10 min
Lam AKC [37]	Wet cloth	40-50 °C	NO	5 min
Puht H [22]	Cotton cloth, folded three times	41 °C	NO	10 min
Bitton E [43]	Cotton facecloth, folded to three layers.	39.2 °C	NO	12 min
Lacroix Z [42]	Cotton facecloth, folded to three layers.	43 °C	NO	12 min

Magno MS et al. Cont Lens Ant Eye, 2023; 46: 101775

Meta-Analyse zu „Hot Towels“ in der Therapie der Meibomdrüsendysfunktion

- Ohne erneutes Erwärmen fällt die Temperatur rasch unter den therapeutischen Bereich von 40° bis 47° Celsius



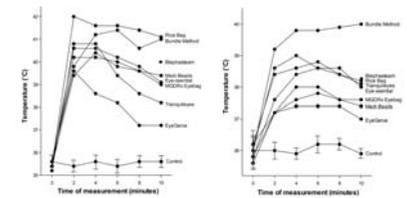
Magno MS et al. Cont Lens Ant Eye, 2023; 46: 101775

„Hot Towels“ in der Therapie der Meibomdrüsendysfunktion

- „Bundle-Method“ („Bündel-Methode“) von Murakami
- Tücher um 45° C mit erneuter Erwärmung alle 2 Minuten waren vergleichbar/besser als kommerziell erhältliche Augen-Erwärmungsmasken



Temperatur am äußeren bzw. inneren Augenlid



Murakami DK et al. Optom Vis Sci 2015; 92: e327-33

Low Level Light-Heimtherapie bei Meibomdrüsendysfunktion

Eye-light™

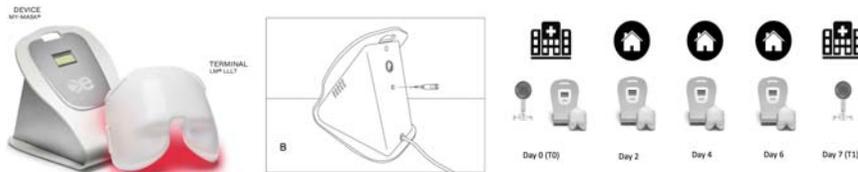
- Kombination von OPE™ (Optimal Power Energy)-IPL mit „Low Level Light“-Therapie (LLLT)
- LLLT: athermische, atraumatische Photoaktivierung von Zellen beider Augenlider
- Kein Kopplungsgel notwendig, 2-4 Sitzungen alle 2 Wochen



<https://www.bon.de/>

Low-Level-Light-Heimtherapie mit mymask®

- 17 Patienten mit MGD, keine Verbesserung auf Lidkantenpflege und Tränenersatz
- LLLT mit mymask®, 4 Sitzungen x 15 Minuten alle 2 Tage (davon 3 zu Hause)



Giannaccare G et al. Ophthalmol Ther 2023; 12: 459-68

Low-Level-Light-Heimtherapie mit mymask®

Nach 4 Behandlungen:

- ✓ NiBUT (erster Aufriss/durchschnittlicher Aufriss) signifikant höher ($p=0,001$)
- ✓ Tränenmeniskushöhe signifikant erhöht ($p=0,03$)
- ✓ Symptome (OSDI) signifikant reduziert ($p<0,001$)
- ✓ Keine Veränderungen in der Meibographie



- LLL-Heimtherapie als interessante neue Option in der Behandlung der Meibomdrüsendysfunktion

Giannaccare G et al. Ophthalmol Ther 2023; 12: 459-68

Fazit – Therapie der Meibomdrüsendysfunktion

- Heisse Tücher/Kompressen sind nur sinnvoll, wenn sie (1) 40-47°C erreichen und (2) regelmäßig (alle 2 Minuten) heiß erneuert werden
- Die „Bündel-Methode“ von Murakami ist empfehlenswert
- Low-Level-Light-Heimtherapie ist ein neuer und effektiver Ansatz in der Therapie der Meibomdrüsendysfunktion

Zusammenfassung Update Trockenes Auge

- Präzise Diagnose und Terminologie
- Epidemiologie (UK, DREAM-Studie, intereuropäisch)
- Assoziation des Trockenen Auges zu Blutfetten
- Assoziation des Trockenen Auges zum Vitamin-D-Spiegel
- Sjögren-Syndrom (Assoziation zu Herzerkrankungen, Sjögren-Syndrom und Schwangerschaft)
- Therapie des Trockenen Auges
 - ✓ Antientzündliche Therapie (Hydrocortison, Ciclosporin A)
 - ✓ Topischer rhNGF – Cenegermin
 - ✓ Varenicline intranasal
 - ✓ „Hot towels“
 - ✓ Low-Level-Light-Therapie für zu Hause