

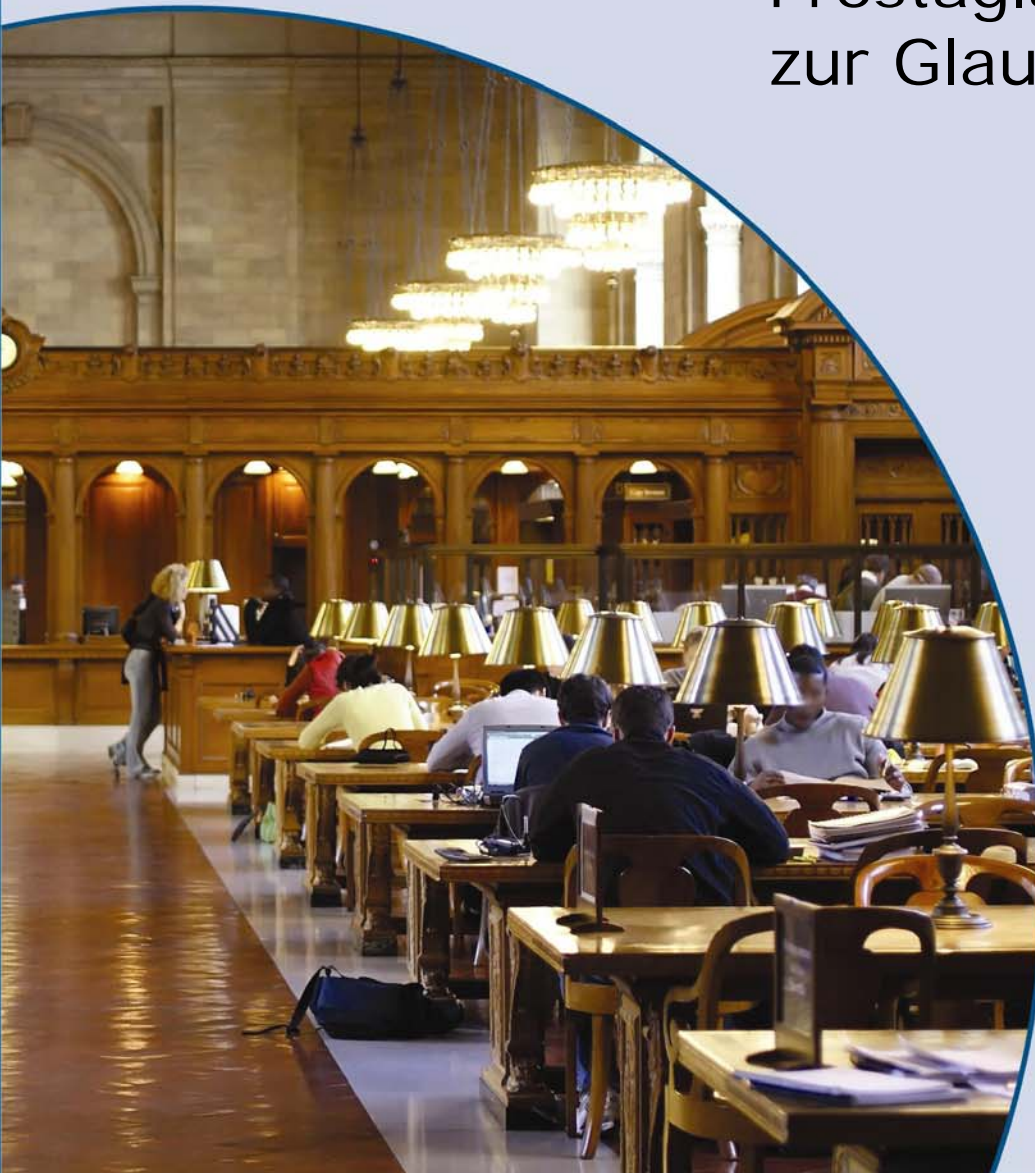
- - - Rubrik Fortbildungsartikel - - -

# Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

## Prostaglandinanaloga zur Glaukomtherapie



Glaukome

Kammerwasserzirkulation

Therapieoptionen

Prostaglandine

Prostamide

Kombinationstherapie

# Prostaglandinanaloga zur Glaukomtherapie

Evgenia Reyngold\*, Sandra Siebert  
Fachbereich Pharmazie  
Heinrich-Heine-Universität,  
Düsseldorf

\*Korrespondenzautorin:  
Evgenia Reyngold  
Fachbereich Pharmazie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
[e.reyngold@gmx.net](mailto:e.reyngold@gmx.net)

## Lektorat:

Stephanie Pick, Apothekerin  
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Prof. Dr. Georg Kojda  
Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie  
Universitätsklinik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

**Abkürzungsverzeichnis siehe Seite 88**

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum  
**Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

## Abstract

Worldwide more than 60 million people suffer from glaucoma. A pathological disorder of the outflow of aqueous humor causes elevated intraocular pressure, which over the long run damage the optic nerve and can lead to blindness. The genetic and age-related changes in trabecular meshwork play an important role. Glaucoma cannot be healed, but the progression of the disease can be delayed by drug treatment. The medications that are used can lower the intraocular pressure through improving the outflow of aqueous humor or a reduction in aqueous humor production. Since 1990 the prostaglandine analoga are used for the long term treatment of the primary open angle glaucoma and ocular hypertension. An effective reduction of intraocular pressure, a better compliance and fewer systemic side effects makes them to the first-line medicines. They control the intraocular pressure for about 24 hour by increasing the outflow aqueous humour. But their use is associated with higher costs, e.g. as compared to the widely used  $\beta$ -blockers.

## Abstrakt

Weltweit leiden am Glaukom über 60 Millionen Menschen. Eine pathologische Störung des Kammerwasserabflusses verursacht dabei einen erhöhten Augeninnendruck, was auf Dauer den Sehnerv schädigen und dadurch zur Erblindung führen kann. Die genetischen und altersbedingten Veränderungen im Trabekelmaschenwerk spielen dabei eine wichtige Rolle. Das Glaukom lässt sich zwar nicht heilen, aber durch die medikamentöse Behandlung kann die Progression der Erkrankung verzögert werden. Es werden Medikamente eingesetzt, die durch eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses oder eine Reduktion der Kammerwasserproduktion den Augeninnendruck senken. Seit 1990-er Jahren werden Prostaglandinanaloga bei der Langzeitbehandlung des primären Offenwinkelglaukoms und okulärer Hypertension eingesetzt. Eine effektive Senkung des Augeninnendrucks, bessere Compliance und weniger systemische Nebenwirkun-

gen machen sie zu den Medikamenten der ersten Wahl. Über eine Verbesserung des Kammerwasserabflusses scheinen sie eine 24 h-Kontrolle über dem Augeninnendruck zu haben. Allerdings ist deren Einsatz mit höheren Kosten verbunden, beispielsweise verglichen mit den häufig eingesetzten  $\beta$ -Blockern.

## Einleitung

Das Glaukom ist ein Sammelbegriff für mehrere schwerwiegende Augenerkrankungen, die zur starken Einschränkung der Lebensqualität führen können ([Weblink 1](#)). Aufgrund der Sehbehinderung hat der Patient Schwierigkeiten in der Mobilität, beim Führen von Kraftfahrzeugen, der Bedienung von Maschinen und sozialen Interaktionen. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, jedoch steigt das Risiko mit dem Alter ([Weblink 2](#)). Die Erkrankung entwickelt sich schleichend und bleibt lange symptomlos. Die Patienten bemerken die Symptome wie Sehminderung und Gesichtsfeldausfälle erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Da der Sehnerv keine Regenerationsfähigkeit besitzt, kann das Glaukom nicht geheilt werden ([Weblink 2](#)). Deswegen sind eine rechtzeitige Diagnose und frühzeitige Behandlung wichtig, um die Progression der Erkrankung bis hin zur Erblindung zu verzögern.

## Einteilung der Glaukome

Beim Glaukom handelt sich um eine akute oder chronische degenerative Augenerkrankung, für die eine irreversible Schädigung des Sehnervs charakteristisch ist (Optikusneuropathie). Diese kann erst bei der Ophthalmoskopie diagnostiziert werden ([Weblink 1](#)). Bei 70-80% der Fälle handelt es sich um primäre Glaukome (1,2). Die Einteilung in die verschiedenen Formen der Glaukome ist in [Tab. 1](#) dargestellt.

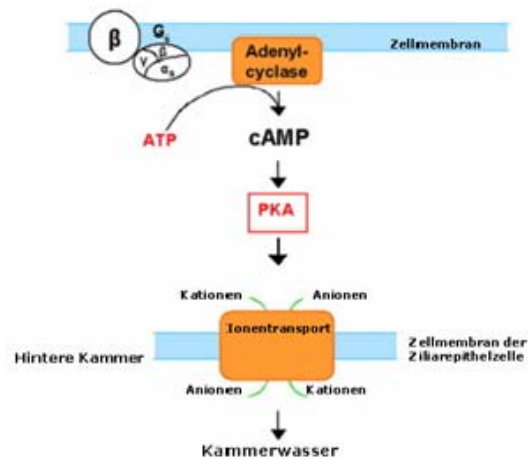
Das Glaukom ist die zweithäufigste Augenerkrankung nach dem Katarakt, die zur Erblindung führen kann. Weltweit sind davon 60 Millionen Menschen betroffen. Schätzungsweise wird die Anzahl der Betroffenen auf ca. 80 Millionen im Jahre 2020 steigen, 74% davon

werden primäres Offenwinkelglaukom (POWG) aufweisen (3). In Deutschland leiden am Glaukom ca. 2-4% der über 65-Jährigen, jährlich erblinden hier über 1000 Menschen ([Weblink 3](#)). Wegen den fehlenden Symptomen wissen etwa die Hälfte der Betroffenen nichts von der Erkrankung ([Weblink 4](#)). Allgemeine Risikofaktoren für POWG sind (2):

- erhöhter Augeninnendruck (Intraokularer Druck = IOD)
- niedriger Blutdruck
- Kurzsichtigkeit (Myopie)
- fortgeschrittenes Alter
- dünne Hornhaut
- positive Familienanamnese
- schwarze Hautfarbe
- vaskuläre Dysfunktion
- Ischämie

### Physiologie und Pathophysiologie

**Produktion des Kammerwassers** Der Ziliarkörper dient der Akkommodation und der Produktion des Kammerwassers aus dem Blut. Dies geschieht durch mehrere Prozesse wie aktive Sekretion, Diffusion und Ultrafiltration (5). Der Ziliarkörper wird vom Sympathikus und Parasympathikus innerviert, so dass die Kammerwasserproduktion einer neuronalen Kontrolle unterliegt und eine zirkadiane Rhythmik ausweist (5). Die Bildung des Kammerwassers wird durch den Sympathikus gesteuert. Über die  $\alpha_2$ -Rezeptoren wird die Sekretion inhibiert und über die  $\beta$ -Rezeptoren stimuliert ([Abb. 1](#)) (6). Durch Stimulation der  $\beta$ -Rezeptoren von Ziliarepithelzellen wird eine Signaltransduktionskaskade über die cAMP-Bildung durch die Adenylatzyklase ausgelöst. Das gebildete cAMP aktiviert die Proteinkinase A, die ihrerseits das Enzym  $\text{Na}^+/\text{K}^{\text{-}}\text{ATPase}$  aktiviert. Dieses Enzym befindet sich in den Kapillaren der Ziliarfortsätze, die als Blut-Kammerwasser-Schranke dienen (5). Der durch dieses Enzyme bewirkte Ionentransport in die hintere Augenkammer erzeugt einen osmotischen Gradienten, wodurch ein Flüssigkeitseinstrom aus dem Plasma über die Aquaporine erfolgen kann.



**Abb. 1:** Bildung des Kammerwassers durch Erzeugung eines osmotischen Gradienten in schematischer Darstellung. ATP=Adenosinmonophosphat, cAMP=cyclisches Adenosinmonophosphat, PKA=Proteinkinase A,  $\beta$ = $\beta$ -Adrenorezeptor,  $G_s$ = $G_s$ -gekoppelter Rezeptor mit den Untereinheiten  $\alpha, \beta, \gamma$ . Eine sympathikusvermittelte Stimulation der  $\beta$ -Adrenorezeptoren führt über eine Kopplung der  $G_s$ -Proteine zur Aktivierung der Adenylatzyklase. Dadurch erhöht sich der intrazelluläre cAMP-Spiegel und über diese Konzentrationserhöhung wird die Proteinkinase A aktiviert. In den Ziliarfortsätzen phosphoryliert die Proteinkinase A die  $\text{Na}^+/\text{K}^{\text{-}}\text{ATPase}$ , wodurch eine Konformationsänderung und somit eine Aktivierung des Enzymes erfolgt. Aus dem Intrazellulärraum werden 3  $\text{Na}^+$ -Ionen im Austausch gegen 2  $\text{K}^+$ -Ionen gepumpt (modifiziert nach ([Weblink 5](#))).

**Zirkulation des Kammerwassers** Das Kammerwasser dient zur Ernährung des Augengewebes, der Aufrechterhaltung der Augenform und hat eine Schutzfunktion. Es wird von den Ziliarfortsätzen in die hintere Augenkammer sezerniert und gelangt durch die Pupille in die vordere Augenkammer ([Abb. 2](#)). Von da aus fließt es größtenteils (85%) über den Kammerwinkel durch das Trabekelmaschenwerk in den Schlemmschen Kanal und verlässt das Auge über episklerale Venen (trabekulärer Abfluss). Zum geringeren Teil (15%) erfolgt der Abfluss auch über die Bindegewebsspalten (Interstitium) des Ziliarmuskels (uveoskleraler Abfluss) in den venösen Kreislauf ([Weblink 6](#)).

primäre Glaukome	Ursache	Symptomatik
primäres chronisches Offenwinkelglaukom (POWG)  <b>Hochdruckglaukom:</b> IOD > 21 mmHg  <b>Normaldruckglaukom:</b> IOD < 21 mmHg	nicht als Folge einer anderen Erkrankung entstanden, treten spontan auf  Genetische oder altersbedingte Störungen des Kammerwasserabflusses und/oder Durchblutungsstörungen  Genetische oder altersbedingte Durchblutungsstörungen	Symptomlos im Frühstadium Sehnerv-und/oder Gesichtsfeldschaden offener, normaler Kammerwinkel (ca. 40°)
okuläre Hypertension:	Durchblutungsstörungen	erhöhter IOD, ohne glaukotypische Krankheitszeichen symptomlos Risikofaktor für Glaukomentwicklung
primäres Winkelblockglaukom (PWG)	partieller oder vollständiger Kammerwinkerverschluss  chronisches PWG → oft nach nicht rechtzeitig behandeltem Glaukomanfall	<b>chronisches PWG:</b> Augenschmerzen, Sehverschlechterung, Herzrhythmusstörungen Symptome oft nicht stark ausgeprägt, können spontan zurückgehen erhöhter IOD  <b>akutes PWG (akuter Glaukomanfall):</b> um das Auge herum oder im Auge starke Schmerzen Hyperämie Pupille erweitert Nebelsehen, Farbringe um Lichter stark erhöhter IOD (>50 mmHg), verursacht ein steinhartes Auge Hornhautepithel getrübt
sekundäre Glaukome	als Folge einer anderen Augenerkrankung, Verletzung, Medikamententherapie (z.B.: Kortison) entstanden	

**Tab. 1:** Einteilung der Glaukome (4).

### Regulation des Augeninnendrucks

Das Trabekelmaschenwerk ist ein schwammartiges kontraktiles Gewebe im Kammerwinkel, das über dem Schlemmkanal aufgespannt ist. Es sorgt für die Regulation der Abflussrate und die Filterwirkung ([Weblink 7](#)). Die kleinen Poren des Trabekelmaschenwerks setzen dem Abfluss einen Widerstand entgegen, wodurch ein Druckgefälle zwischen den episkleralen Venen (ca. 7 mmHg) und dem IOD (ca. 15 mmHg) entsteht. Dieses Druckgefälle ist die treibende Kraft für den trabekulären Kammerwasserfluss, während der uveosklerale Abfluss druckunabhängig erfolgt. Aufgrund genetischer und altersbedingter Ursachen kommt es oft bei POWG zu pathologischen Veränderungen in der Trabekelmaschenwerkstruktur, die den

Abfluss des Kammerwassers erschweren ([Weblink 7](#)). Solche Veränderungen sind vor allem die Akkumulation der extrazellulären Matrixbestandteile und dadurch eine Verdickung der Lamellen, eine beschleunigte Alterung und Zellverlust ([Weblink 7](#)). Zusätzlich können Veränderungen im Schlemmschen Kanal und Verengungen der episkleralen Venen eine Rolle spielen. Eine altersbedingte Abnahme der ZM-Kontraktilität kann diese Faktoren begünstigen (8). Diese pathologischen Veränderungen erhöhen den Abflusswiderstand und führen letztendlich zu einem IOD-Anstieg.

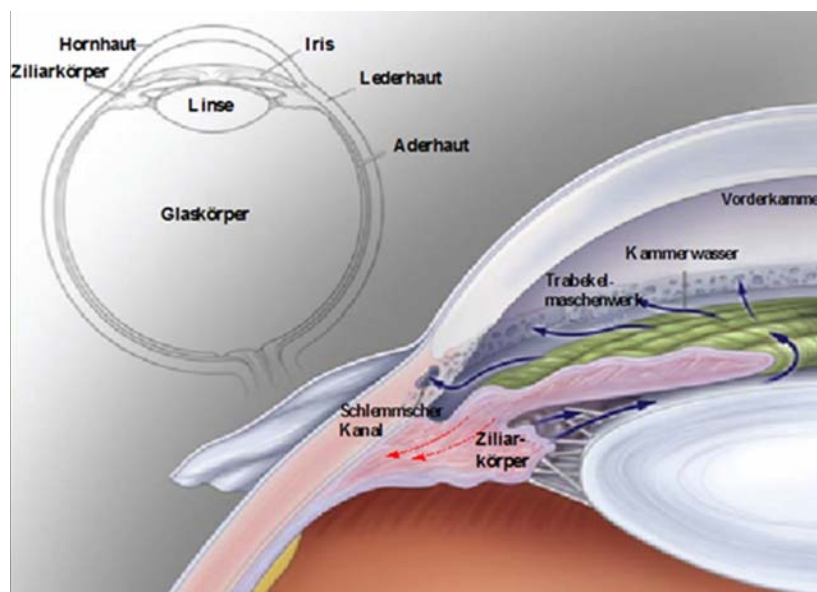
Ein gewisser Augeninnendruck (IOD) ist für die Erhaltung der Augenform wichtig. Er ergibt sich aus dem Verhältnis von Produktions- zu Abflussmenge des

Kammerwassers. Die Kammerwasserproduktion ändert sich nur wenig durch pathologische Veränderungen ([Weblink 6](#)) und ist vom tatsächlichen IOD weitgehend unabhängig (4). Daher ergibt sich der erhöhte IOD aus einer Abflussbehinderung und nicht aus einer Überproduktion des Kammerwassers (7). Wenn das Kammerwasser nicht richtig abfließen kann, kommt es durch den erhöhten IOD letztlich zu einer mechanischen Schädigung des Sehnervs durch Kompression ([Weblink 6](#)). Zusätzlich führt der erhöhte IOD über vermindertes Druckgefälle zu einer Mangeldurchblutung und somit Schädigung des Sehnervs. Aber auch eine durch verschiedene Krankheiten ausgelöste Verminderung des Blutdrucks (arterielle Hypotonie) führt zur verminderten Durchblutung (siehe unten) (9).

Heutzutage ist die IOD-Senkung die einzige Möglichkeit die Progression des POWG zu kontrollieren. Der gesunde IOD beträgt  $15,5 \pm 5,57$  mmHg, d.h. die Normalwerte liegen im Bereich 10 bis 21 mmHg. Aber ein erhöhter IOD bedeutet nicht unbedingt ein POWG (siehe okuläre Hypertension, ([Tab. 1](#))) und ein normaler IOD kann das POWG nicht ausschließen (siehe Normalwinkelglaukom, ([Tab. 1](#))) ([Weblink 8](#)). Außerdem variiert der IOD im Tagesverlauf: in den Morgenstunden ist er am höchsten, abends am

niedrigsten. Ein Fehlen dieser Tagesrhythmik kann auf ein POWG hinweisen (10). Ein langanhaltender IOD  $> 22$  mmHg wird als pathologisch angesehen und bedarf weiterer Untersuchungen. Wie stark der IOD gesenkt werden soll, wird individuell festgelegt, da dieser Zielwert von der Höhe des Ausgangsdrucks, des Glaukomstadium, des Alter und weiterer Risikofaktoren abhängig ist. Einige Studien berichten, dass eine IOD-Senkung um 1 mmHg das Progressionsrisiko um 10% reduziert (11).

Beim Normaldruckglaukom kommt es trotz normalem IOD zu einer Sehnervschädigung. Als Hauptrisikofaktor werden Durchblutungsstörungen aufgrund unterschiedlicher Ursachen genannt. Sie bewirken eine Reduktion des Sauerstoffangebots, was zum Absterben der Sehnervzellen führt ([Weblink 8](#)). Eine durchblutungsfördernde Therapie wird angewandt. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass eine IOD-Senkung um bis zu 30% vom Ausgangswert auch bei einem Normaldruckglaukom die Progression der Sehbehinderung verzögern kann (11). Man geht davon aus, dass selbst die normalen IOD-Werte für das geschädigte Normaldruckglaukom-Auge zu hoch sind und sich deswegen auch hierbei eine IOD-Senkung positiv auswirkt ([Weblink 8](#)).



**Abb. 2:** Zirkulation des Kammerwassers in schematischer Darstellung. Das im Ziliarkörper aus dem Plasma entstehende Kammerwasser fließt sowohl über das Trabekelmaschenwerk und den Schlemmschen Kanal (blaue Pfeile) als in geringerem Ausmaß auch durch das Interstitium der Ziliarmuskulatur (rote Pfeile) wieder ab (modifiziert nach (7)).

**Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten des Glaukoms**

Die Therapieziele sind Seh- und Lebensqualität zu erhalten. Diese Ziele werden durch die Senkung des IOD durch Reduktion der Kammerwasserproduktion oder Erhöhung des Kammerwasserabflusses erreicht. Die European Glaucoma Society ([Weblink 9](#)) empfiehlt zuerst eine medikamentöse Behandlung ([Tab. 2](#)). Erst wenn diese nicht ausreichend wirksam ist, werden andere Verfahren wie Lasertrabekuloplastik und Mikrochirurgie angewendet (12). Zur POWG-Behandlung werden Ophthalmika in der Regel topisch appliziert und wirken vorwiegend lokal.

Bei der Glaukom-Monotherapie werden Prostaglandin-Analoga heute bevorzugt, weil sie den IOD am effektivsten senken, eine erhöhte Compliance durch verringerte Einnahmeintervalle und weniger systemische Nebenwirkungen aufweisen

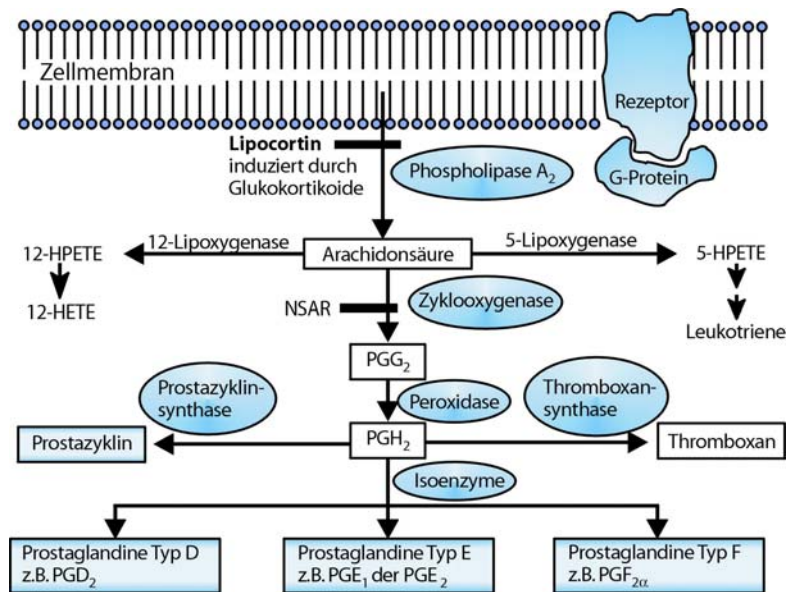
(11). Im Falle einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation werden andere Wirkstoffgruppen eingesetzt ([Tab. 2](#)), wobei allerdings stärkere und andere Nebenwirkungen zu erwarten sind. Zugelassen sind Prostaglandin-Analoga als Monotherapie und in Kombination mit  $\beta$ -Blockern zur Senkung des erhöhten Augeninnendrucks bei Patienten mit Offenwinkelglaukom und bei okulärer Hypertension.

**Prostaglandin-Analoga**

Prostaglandine sind Gewebshormone, die aus ungesättigten Fettsäuren ubiquitär im Körper gebildet werden. Sie sind an zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen beteiligt. Vor allem Prostaglandine, die aus der Arachidonsäure über COX-Enzyme entstehen, sind für Schmerz, Blutgerinnung und Entzündung verantwortlich ([Abb. 3](#)) (13).

Substanzgruppe	Beispiel/ Applikation	Wirkung auf das Kammer- wasser	IOD Senkung	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Prostaglandin-Analoga	Latanoprost 1x/die	Abfluss $\uparrow$	25-33%	irreversible Irispigmentierung Hyperämie vermehrtes Wimpernwachstum
$\beta$ -Blocker	Timolol 2x/die	Produktion $\downarrow$	20-25%	syst. Wirkung möglich Kontraindikationen der $\beta$ -Blocker beachten
Carboanhydrase-hemmer	Dorzolamid 3x/die	Produktion $\downarrow$	20-25%	Verschwommensehen Kopfschmerzen Übelkeit Müdigkeit
$\alpha_2$ -Mimetika (Autozeptoraktivierung)	Brimonidin 3x/die	Abfluss $\uparrow$ Produktion $\downarrow$	20-27%	Kopfschmerzen Lichtempfindlichkeit Hyperämie
Parasympatho-mimetika	Pilocarpin 3-4x/die	Abfluss $\uparrow$	15-20%	Augenschmerzen Akkommodationstörung Pupillenverengung Kopfschmerzen

**Tab. 2:** Einteilung der Arzneistoffe zur Glaukombehandlung ([Weblink 9](#)). Bei den dargestellten Beispielen handelt es sich jeweils um die am häufigsten gebräuchlichen Arzneistoffe einer jeden Arzneistoffgruppe. Die Aufzählung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen soll die jeweils typischen Nebenwirkungen widerspiegeln. Die Applikation bezieht sich auf die Häufigkeit der Gabe von je einem Tropfen pro Auge.



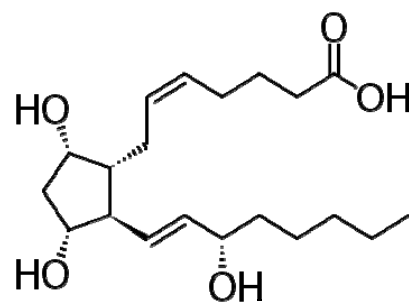
**Abb. 3:** Biosynthese der Prostaglandine in schematischer Darstellung (aus (13)).

Im Sinne einer Entzündungsreaktion bewirken Prostaglandine im Auge eine Gefäßdilatation, erhöhte Kapillardurchlässigkeit, Ödembildung, Miosis, Anstieg ( $\text{PGD}_2$ ,  $\text{E}_1$ ,  $\text{E}_2$ ) oder Abfall ( $\text{PGF}_2$ ) des IOD (6). Obwohl das körpereigene Prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ) den IOD senken kann, wird es aufgrund der erwähnten schwerwiegenden Effekte nicht als Therapeutikum eingesetzt. Durch die Optimierung der  $\text{PGF}_{2\alpha}$ -Struktur wurden verschiedene Prostaglandin-Derivate synthetisiert, die trotz vergleichbarer IOD-Senkung geringere Nebenwirkungen und eine erleichterte Hornhautpenetration aufweisen (14).  $\text{PGF}_{2\alpha}$  und seine Analoga sind agonistisch wirkende Liganden der G-Protein gekoppelten F-Prostaglandin(FP)-Rezeptoren (Prostanoid-Rezeptoren), die im Auge im Trabekelmaschenwerk, Ziliarmuskel und der Sklera vorkommen (15, 16).

Prostaglandin-Analoga wie **Latanoprost**, **Tafluprost** und **Travoprost** gehören zu einer Gruppe der Prostanoiden (Eikanoide), die sich strukturell von dem  $\text{PGF}_{2\alpha}$  ableiten (Abb. 4). Sie werden in ihrer lipophilen Esterform als Prodrugs appliziert, was die Hornhautpenetration erleichtert. In der Hornhaut werden sie durch Esterasen zur biologisch aktiven Carboxysäuren hydrolysiert, die in Kammerwasser diffundieren (17). Mit freien Säuren binden Prostaglandin-Analoga im Trabekelmaschenwerk und

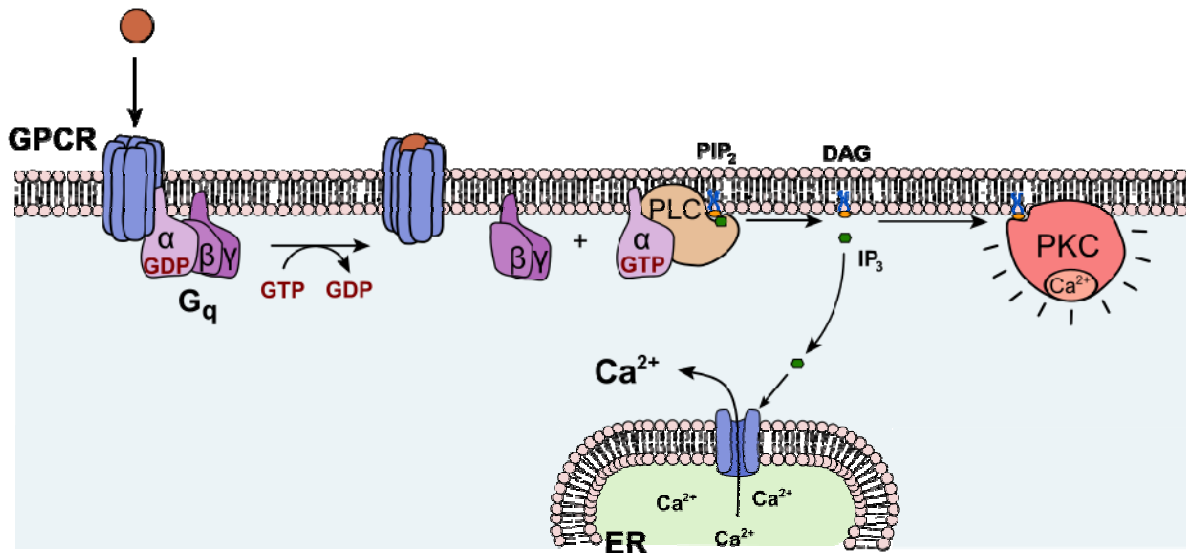
Ziliarmuskel (15) an  $\text{G}_q$ -gekoppelte FP-Rezeptoren. Die auf diese Weise ausgelöste Signaltransduktionskaskade verursacht  $\text{IP}_3$ -induzierte  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus dem ER (Abb. 5), wodurch weitere  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitive Prozesse stimuliert werden (16).

Ein hier wichtiger Prozess, der dadurch stimuliert wird, ist die Erhöhung der Expression von Genen, die eine vermehrte Bildung von Matrixmetalloproteasen bewirken (15). Diese bauen die Bestandteile der Extrazullematrix im Trabekelmaschenwerk und Ziliarmuskel ab (16). Einerseits werden dadurch die trabekulären Maschen größer, andererseits werden auch die Bindegewebsstreifen zwischen Ziliarmuskelfaser breiter, wodurch Ziliarkörper u.U. entspannt wird und weniger stark kontrahiert.



**Abb. 4:** Chemische Struktur von Prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$  (entnommen aus (Weblink 10)).





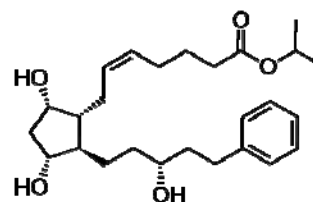
**Abb. 5:** Signaltransduktionskaskade am FP-Rezeptor (allgemein GPCR) durch Prostaglandin-Analoga (entnommen aus ([Weblink 11](#))). GPCR = G-Protein-gekoppelter Rezeptor,  $G_q$  =  $G_q$ -gekoppelter Rezeptor mit den Untereinheiten  $\alpha, \beta, \gamma$ , GTP = Guanosin triphosphat, GDP = Guanosindiphosphat, PLC = Phospholipase C,  $PIP_2$  = Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, DAG = Diacylglycerin,  $IP_3$  = Inositol-1,4,5-trisphosphat, ER = Endoplasmatisches Retikulum.

Deshalb reduzieren die Prostaglandin-Analoga den IOD hauptsächlich durch die Steigerung des uveoskleralen Abflusses, während die Erhöhung des trabekulären Abflusses über die Entspannung des Ziliarmuskels und Umbau der extrazellulären Matrix eine geringere Rolle spielt ([Weblink 6](#)). Auch nachts wurde nur ein geringer IOD-Anstieg (10-15%) unter Prostaglandin-Analoga-Behandlung im Gegensatz zu den anderen Antiglaukoma beobachtet (11). Das ist insofern wichtig als man festgestellt hat, dass es bei POWG-Patienten nachts zu einem IOD-Anstieg kommen kann (10). Die starken IOD-Schwankungen werden als ein Risikofaktor für Progression des Glaukoms betrachtet (18).

Die Senkung des IOD beginnt bei allen Prostaglandin-Analoga ungefähr nach 3-4 Stunden nach der ersten Applikation und hält bis zu 24 Stunden an. Die maximale Wirkung wird nach 8-12 Stunden erreicht. Ein ausgeprägter First-Pass-Effekt erfolgt über die Hydrolyse der Prodrugs und nachfolgender  $\beta$ -Oxidation zu inaktiven Metaboliten, die dann glukuronidiert oder hydroxyliert werden. Das Cytochrom P450-System ist nicht beteiligt. Aufgrund der schnellen Metabolisierung sind die systemischen Konzentrationen extrem gering, so dass keine Wechselwirkungen mit anderen

Arzneimitteln zu erwarten sind. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich renal (19). Die Prostaglandin-Analoga werden einmal abends appliziert. Eine häufigere Applikation oder eine Kombination zweier Prostaglandin-Analoga-Medikamente zu gleicher Zeit können zu Desensibilisierung oder Herabsetzung der FP-Rezeptor-Aktivität führen, wodurch die Wirksamkeit der Prostaglandin-Analoga abnimmt und der IOD sogar erhöht werden kann (11).

**Latanoprost** war das erste Prostaglandin-Analogen ([Abb. 6](#)), das im Jahre 1996 in den USA zugelassen wurde. Es ist ein Ester-Prodrug und ein  $PGF_{2\alpha}$ -Derivat ([Weblink 12](#)). In einer Vergleichsstudie von Timolol und Latanoprost senkte Latanoprost (0,005%) den IOD um 30,2% und Timolol (0,5%) den IOD um 26,9%. Allerdings verursachte Latanoprost mehr Irisverfärbungen und Hyperämien als Timolol.



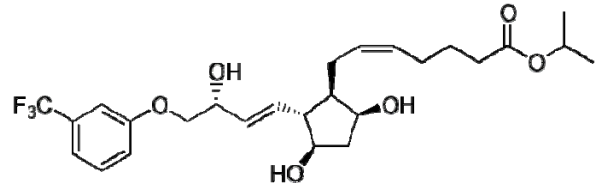
**Abb. 6:** Chemische Struktur von Latanoprost (entnommen aus ([Weblink 10](#))).

Dafür verursachte Timolol aber eine Verlangsamung der Herzfrequenz (20). Die maximale Plasmakonzentration von Latanoprost ist nach 2,5 h erreicht und die Plasmahalbwertszeit beträgt 17 min. Latanoprost muss zudem kühl (2°C bis 8°C) und lichtgeschützt gelagert werden ([Weblink 12](#)).

Bei der Irispigmentierung ([Tab. 3](#)) handelt es sich um Zunahme des braunen Pigmentanteils der Iris, d.h. betroffen sind meist mischfarbige Iriden wie blau-braun, grau-braun, gelb-braun, grün-braun (11). Diese Veränderung kann meist nach einigen Monaten der Behandlung sichtbar werden, die Progression nimmt aber mit jedem Behandlungsjahr ab. Bei der Irispigmentierung lagern Melanozyten im Stroma der Iris mehr Melanin ein. Es kann die ganze Iris oder nur Teile davon braun werden. Die resultierende Farbänderung kann irreversibel sein (22). Man hat dabei jedoch keine pathologische Veränderungen festgestellt (23). Allerdings wurden die langfristigen Auswirkungen der Pigmentierung nicht untersucht. Die Irispigmentierung und das reversible Wimpernwachstum scheinen ungefährliche Nebenwirkungen zu sein, werden aber von vielen Patienten als störend empfunden. Daher ist es wichtig, die Patienten darüber aufzuklären.

Unter einer Hyperämie versteht man eine verstärkte Durchblutung des Auges. Der komplexe Mechanismus beruht auf einer durch Prostaglandin-Analoga

induzierten NO-Freisetzung, die zur Vasodilatation führt. Die Rötung der Bindehaut kann zusätzlich durch Konservierungsmittel wie Benzalkoniumchlorid verstärkt werden. Im Gegensatz dazu wird eine Hyperämie nicht durch andere Konservierungsmittel wie Borsäure oder Purite® (Oxychloro-Komplex, siehe auch (21,24)) verstärkt. Purite® ist in Deutschland noch nicht erhältlich.



**Abb. 7:** Chemische Struktur von Travoprost (entnommen aus ([Weblink 15](#)))

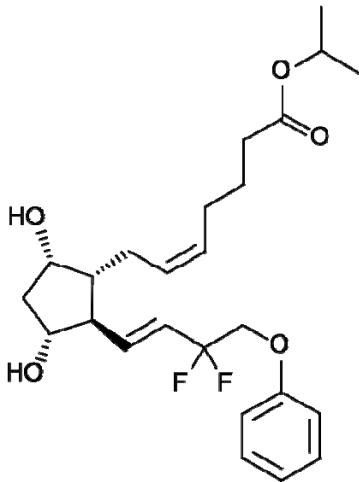
**Travoprost** ist ebenfalls ein Prostaglandin-F<sub>2α</sub>-Analogon ([Abb. 7](#)) und es wurde erstmals im Jahre 2001 zugelassen. Es hat die gleiche Indikation wie Latanoprost ([Weblink 14](#)) und steigert genauso wie Latanoprost den uveoskleralen Kammerwasserabfluss (25). Der IOD wird durch Travoprost in einer Studie um ca.31% gesenkt (26). Damit induziert es eine ähnliche IOD-Senkung wie Latanoprost. Die Nebenwirkungen entsprechen denen von Latanoprost, aber es kommen noch zusätzlich Hautverfärbungen vor ([Weblink 14](#)). Die Plasmahalbwertszeit beträgt 45 min (11).

### Nebenwirkungen bei der Applikation von Latanoprost

<i>Sehr häufig (≥1/10)</i>	<i>Häufig (≥1/100, aber &lt;1/10)</i>
verstärkte Irispigmentierung	vorübergehende meist symptomfreie, punktförmige Erosionen des Hornhautepithels
leichte bis mittelschwere Bindehauthyperämie	Blepharitis
Augenreizung (Brennen, Jucken, Stechen und schwaches Fremdkörpergefühl)	Schmerzgefühl im Auge
Veränderungen der Wimpern und Flaumhaare (länger, dicker, erhöhte Pigmentierung und höhere Anzahl) (vor allem bei Patienten japanischer Herkunft)	

**Tab. 3:** Nebenwirkungen von Latanoprost (entnommen aus (21)).

**Tafluprost** ist seit 2008 auf dem deutschen Markt ([Weblink 16](#)). Es ist ein Ester-Prodrug, bei dem die C<sub>15</sub>-Hydroxygruppe mit zwei Fluoratomen substituiert ist ([Abb. 8](#)). Dadurch zeigt Tafluprost eine 12-Mal höhere Affinität zum FP-Rezeptor als Latanoprost (17) und somit eine stärkere IOD-Senkung bei gleicher Konzentration. Dies wurde in verschiedenen klinischen Studien an Patienten mit POWG nachgewiesen (17).



**Abb. 8:** Chemische Struktur von Tafluprost (entnommen aus ([Weblink 17](#))).

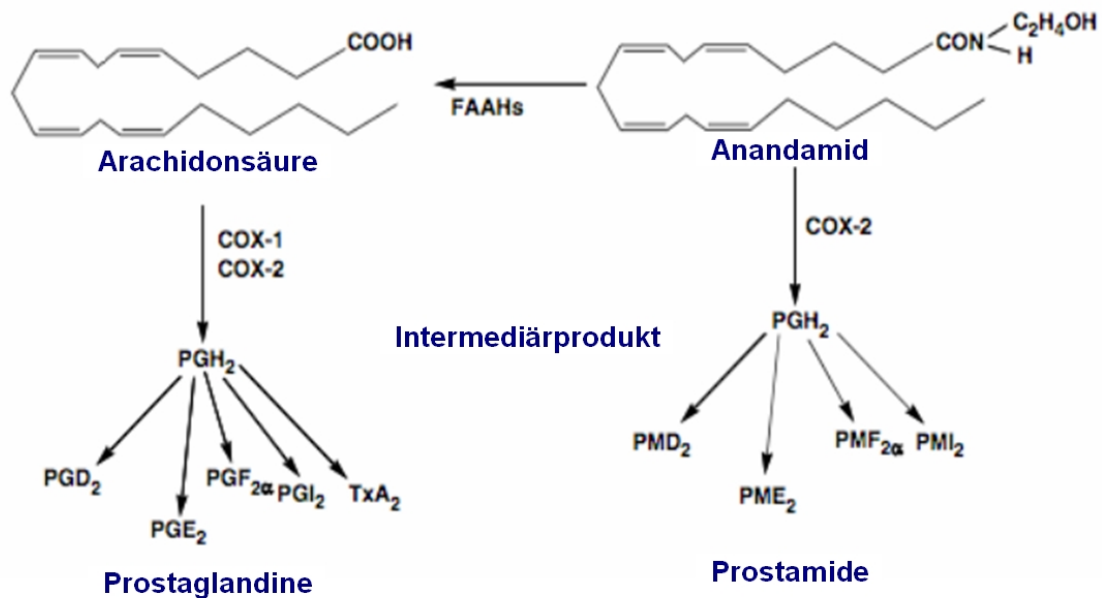
In einer Studie wurde die Wirksamkeit von Tafluprost 0,0015% gegenüber der von Latanoprost 0,005% untersucht. Dabei wurde eine IOD-Senkung von über 20% bei 80,4% der Patienten in der Tafluprost-Gruppe und bei 70,6% in der Latanoprost-Gruppe erreicht. Nach 24-Monate-Behandlung betrug die IOD-Senkung in Tafluprost-Gruppe 29,1% und 32,2% in der Latanoprost-Gruppe. Im Vergleich zu Latanoprost ergab sich also eine äquivalente IOD-Senkung durch Tafluprost (17). Die maximale Plasmakonzentration wird nach 10 Min erreicht. Die Plasmaeliminations-Halbwertszeit beträgt ca. 30 min. Das Nebenwirkungsprofil und Kontraindikationen entsprechen denen von Latanoprost ([Weblink 16](#)).

### Prostamide

Anandamid (Arachidonsäure-Ethanolamid) ist ein endogener Ligand (Endocannabinoid) der Cannabinoid-Rezeptoren. Die Cannabinoid-Rezeptoren-1

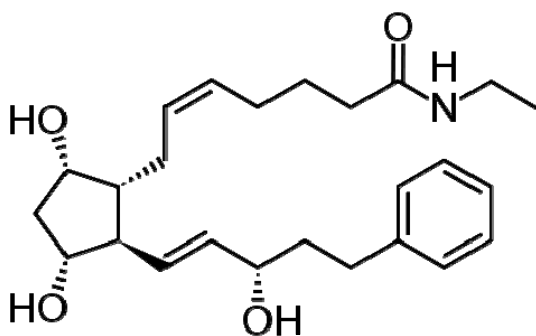
kommen im Auge im Ziliarepithel, Trabekelmaschenwerk und im Schlemmschen Kanal vor (27). Über seine agonistische Wirkung an Cannabinoid-Rezeptoren-1 bewirkt Anandamid im Auge eine IOD-Senkung (27). Anandamid kann durch die Fettsäureamid-Hydrolase in Arachidonsäure und Ethanolamid oder durch COX-2 in Prostaglandin-Derivate metabolisiert werden ([Abb. 9](#)) (28). Von Anandamid abgeleitete Prostaglandin-Derivate sind Prostaglandin-Ethanolamide (Prostamide). Es handelt sich um neutrale Lipide, die den natürlichen Prostanoiden strukturähnlich sind, deren Pharmakologie aber unterschiedlich ist (28). Die Prostamide zeigen fast keine Wirkung an Prostanoid-Rezeptoren, dafür wirken sie aber ähnlich wie Anandamid als Agonisten an Cannabinoid-Rezeptoren-1. Nach der Bindung an einen G<sub>i/o</sub>-gekoppelten Cannabinoid-Rezeptor-1 kommt es zu einer Ca<sup>2+</sup>-abhängigen Kontraktion des Ziliarmuskels. Dabei übt der Ziliarmuskel einen Zug auf den Trabekelmaschenwerk aus, so dass es zu einer Aufweitung der Trabekelmaschen kommt. Dadurch wird der Abflusswiderstand reduziert und so der IOD gesenkt (29). Außerdem vermutet man eine Wirkung über die sogenannten Prostamid-Rezeptoren, deren Struktur ist aber noch nicht bekannt (30).

**Bimatoprost** ist ein Ethylamid-Derivat des PGF<sub>2α</sub> ([Abb. 10](#)) (28). Zurzeit ist es das einzige Prostamid-Analogon, das als Monotherapie oder in Kombination mit einem β-Blocker zur Senkung eines erhöhten Augeninnendrucks bei Offenwinkelglaukom und okulärer Hypertension zugelassen ist ([Weblink 18](#)). Es gibt Patienten, die auf eine Latanoprost-Behandlung nicht ansprechen. Dies könnte beispielsweise auf einem Esterasemangel, d.h. einer zu geringen Bioaktivierung von Latanoprost beruhen, jedoch könnten auch viele andere Gründe eine Rolle spielen (15). Gegebenenfalls könnten diese Patienten mit Bimatoprost eingestellt werden, welches Esterase-unabhängig wirksam ist (31). Im menschlichen Plasma hat man hohe Konzentrationen an unverändertem Bimatoprost festgestellt, was darauf hinweist, dass es nur gering zur freien Säure hydrolysiert wird (<1% pro Stunde) (30).



**Abb. 10:** Prostamid-Synthese aus Anandamid (modifiziert nach (28), FAAHs (fatty acid amide hydrolase) = Fettsäureamid-Hydrolase, COX = Cyclooxygenase).

Die Substitution der geladenen Carboxy- durch eine neutrale Amidgruppe reduziert die Affinität zum FP-Rezeptor, so dass eine agonistische Wirkung erst bei einer 1000fach höheren Konzentration erreicht werden kann (30). Vermutlich ahmt Bimatoprost die Wirkung der körpereigenen Prostamide nach (30), so dass es sowohl über Cannabinoid-Rezeptoren-1 (32) als auch über Prostamid-Rezeptoren wirkt.



**Abb. 9:** Chemische Struktur von Bimatoprost (entnommen aus (Weblink 19)).

Allerdings wurde in einer anderen Studie im Kammerwasser eine Konzentration von Bimatoprostsäure gefunden die der von Bimatoprost entspricht (33). Zudem

wurde eine gleiche Wirksamkeit wie vom Metaboliten von Latanoprost am FP-Rezeptor bei Bimatoprostsäure festgestellt (33). In einer Studie (34) konnte ein ähnlicher Umbau der Extrazellulär-matrix wie bei einer Behandlung mit Prostaglandin-Analoga festgestellt werden. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass Bimatoprost im Vergleich zu Placebo die Abflussrate um 35% steigert (19). Man geht davon aus, dass der verstärkte Kammerwasserabfluss über einer Erhöhung des trabekulären sowie des uveoskleralen Abflusses erfolgt (35), während die Ester-Prodrugs den trabekulären Abfluss kaum beeinflussen. Welche Bedeutung dieser Unterschied für die Behandlung des POWG hat wird noch erforscht. Die Nebenwirkungen und Kontraindikationen entsprechen in etwa denen von Latanoprost. Im Gegensatz zu Latanoprost bewirkt Bimatoprost eine starke Anregung des Wimpernwachstums (36). Es gibt Hinweise dafür, dass Bimatoprost möglicherweise wirksamer ist als Latanoprost (36). In einer weiteren Studie über 3 Monate an Patienten mit stark progredientem exfoliativen Glaukom wurde mit Latanoprost 0,05% vs. Bimatoprost 0,03% eine IOD-Senkung unter 17 mmHg bei 45% der Bimatoprost-Gruppe und 28% in der Latanoprost-Gruppe nachgewiesen (37).

## Kombinationstherapie

Bei nicht Erreichen einer erforderlichen IOD-Senkung ist eine Kombinationstherapie mit Prostaglandin-Analoga der Monotherapie überlegen (11), denn durch eine additive Wirkung beider Medikamente wird eine noch stärkere IOD-Senkung erreicht. Um die Compliance zu erhöhen, werden bei der Kombinationstherapie die einzelnen Medikamente in einem Arzneimittelpräparat kombiniert. So lässt sich die IOD-Senkung durch Latanoprost von ca. 30 % (20) durch den Zusatz von Timolol auf ca. 43 % steigern (38). Allgemein lassen sich Prostaglandin-Analoga mit allen zur POWG-Behandlung indizierten Medikamenten kombinieren. Eine Ausnahme stellen Parasympathomimetika dar, deren Wirkung durch Ziliarmuskelkontraktion und Zug auf TM erreicht wird. Dadurch heben sich Prostaglandin-Analoga und Parasympathomimetika in ihrer Wirkung auf. Außerdem sind sie heutzutage wegen schwerwiegenden Nebenwirkungen und schlechter Compliance eher Mittel der letzten Wahl ([Web-link 18](#)).

## Konservierungsstoffe

Bei Ophthalmika sind Konservierungsstoffe für Mehrdosisbehältnisse vorgeschrieben (24). Allerdings haben Konservierungsstoffe Nebenwirkungen auf den Tränenfilm und die Augenoberfläche (24). Ein Beispiel dafür ist das bislang am häufigsten eingesetzte Benzalkoniumchlorid (21). Es verursacht häufig trockene Augen, schmerzhafte Wundheilungsstörungen, chronische Irritationen, Allergisierungen und Hornhautschäden (21). Deshalb sind bei Konservierungsmittelallergie, Kontaktlinsen und Augenoberflächenschäden Ophthalmika als EDOs empfohlen, da sie keine Konservierungsmittel enthalten (24). Darüber hinaus wird wegen der Hornhautschäden ebenfalls empfohlen Benzalkoniumchlorid nicht über längere Zeit oder in höheren Konzentrationen anzuwenden, wie bei separater Kombinationstherapie. Eine ausführlichere Information zur Konservierung sind an anderer Stelle des Journals beschrieben (21). Trotzdem werden von den Krankenkassen immer

noch die Mehrdosisbehältnisse wegen des geringeren Preises bevorzugt.

Beispiele für nicht konservierte Fertigarzneimittel sind Monoprost<sup>®</sup> 50 µg/ml Augentropfen in Einzeldosen. Nach dem Berechnen des Preises pro Anwendung kommt man für Monoprost<sup>®</sup> auf 0,74 € und für ein Vergleichspäparat, Latanoprost HEXAL<sup>®</sup>, auf 0,54 €, somit sind die EDOs um 20 Cent pro Anwendung teurer als die Mehrdosisbehältnisse. Ein anderes Beispiel sind Lumigan<sup>®</sup> 0,3 mg/ml Augentropfen im Einzeldosisbehältnissen und Lumigan<sup>®</sup> 0,3 mg/ml Augentropfen in Mehrdosisbehältnissen. Die Mehrdosisbehältnisse kosten pro Anwendung 0,82 € und die EDOs kommen auf einen Preis von 1,29 € und sind so um 47 Cent teurer als die Mehrdosisbehältnisse.

Hinzu kommt, dass die Prostaglandine teurer sind als  $\beta$ -Blocker. Ein Beispiel dafür ist Timolol. Arutimol<sup>®</sup> 0,5% Augentropfen (30 ml) kosten 0,16 € pro Anwendung. Sie sind somit um das ca. 3-fache billiger als Latanoprost HEXAL<sup>®</sup>. Die Kombinationspackung Xalacom<sup>®</sup> mit Timolol und Latanoprost kostet 1,02 € pro Anwendung und ist somit um das ca. 6 fache teurer als Timolol alleine ([Web-link 20](#)).

## Compliance

Obwohl das Glaukom nicht heilbar ist, lässt sich mit der richtigen Behandlung der progressive Sehverlust verzögern. Für eine erfolgreiche Behandlung ist neben der richtigen Medikation auch die Patientencompliance wichtig. Wird das Glaukom diagnostiziert und bleibt im Frühstadium unbehandelt, verschlechtert sich die Prognose. Der Patient hat in diesem Stadium keine symptomatischen Beschwerden und fühlt sich nicht krank. Wenn das Glaukom jedoch behandelt wird, entstehen nach der Einnahme der indizierten Medikamente störende Nebenwirkungen, die von den Patienten meist schlecht toleriert werden. In 22-55% der Fälle in verschiedenen klinischen Studien zur IOD-Senkung war die schlechte Compliance eine Ursache für den Therapieabbruch (39). Daher besteht ein großer Beratungsbedarf in der Apotheke.

## Beratung

Da es sich hierbei um eine chronische Erkrankung handelt, ist es für den Patienten vor allem wichtig die Notwendigkeit einer lebenslangen Behandlung und regelmäßigen ärztlichen Kontrolle zu verstehen. Insbesondere bei geriatrischen Patienten sind regelmäßige Arztbesuche oder eine richtige Applikation gegebenenfalls ein Problem. Die Aufgabe des Apothekers besteht darin den Patienten in einem Dialog zur regelmäßigen Behandlung zu motivieren und über die Möglichkeit der Erhaltung des Sehvermögens aufzuklären. Wichtige Aspekte für die Patientenberatung sind (8):

- regelmäßige IOD-/Sehnerv-Kontrolle
- richtige und regelmäßige Applikation der Augentropfen (21)
- Rauchen einstellen (Risikofaktor für Durchblutungsstörungen)
- enge Hemdkragen, starker Husten, körperliche Belastung (Kopfstand) können den IOD erhöhen
- evtl. Schlafen mit erhöhtem Oberkörper

Die DOG (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft) empfiehlt insbesondere den Risikopatienten eine regelmäßige Kon-

trolle des IOD und eine Sehnerv-Untersuchung ab 40. dem Lebensjahr alle 3 Jahre, ab dem 65. Lebensjahr alle 1-2 Jahre, um die Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren ([Weblink 3](#)). Für einen gesetzlich krankenversicherten Patienten kostet eine Vorsorgeuntersuchung ca. 30 Euro ([Weblink 22](#)), denn das Glaukom-Screening ist zurzeit keine Kassenleistung. Es fehlen Studien, die die Vorteile einer Glaukomvorsorge nachweisen können. Für Risikopatienten, z.B. bei sehr starker Kurzsichtigkeit oder fortgeschrittener Retinopathie infolge eines Diabetes mellitus, werden die Untersuchungskosten in der Regel erstattet ([Weblink 22](#)).

## Beratung

In allen Studien über Prostaglandin-Analoga hat man als Surrogat-Parameter den IOD gemessen. Es lässt sich zwar medizinisch auf der Basis publizierter Daten zur Verringerung von Gesichtsfeldausfällen ([Weblink 9](#)) durch Pharmakotherapie plausibel erklären, dass die IOD-Senkung die Prognose verbessern sollte, aber ob dies tatsächlich auch für eine langfristige IOD-Senkung mit PGAs gilt, bleibt offen. Die Erkrankung schreitet langsam fort und von der Diagnose bis zur Erblindung können bis zu 30 Jahre vergehen ([Weblink 7](#)).

## Abkürzungen:

**COX:** Cyclooxygenase

**EDO:** Einzeldosisbehälter

**IOD:** Intraokularer Druck

**NO:** Stickstoffmonoxid

**POWG:** primäres Offenwinkelglaukom

**PWG:** primäres Winkelblockglaukom

## Die Autorinnen

### Evgenia Reyngold

Evgenia Reyngold wurde 1986 in Russland geboren. Derzeit studiert sie Pharmazie an der Heinrich Heine Universität in Düsseldorf.



### Sandra Siebert

Sandra Siebert wurde 1988 in Kamen geboren. Sie besuchte das St. Hildegardis-Gymnasium in Duisburg und erlangte 2008 ihr Abitur. Seit 2008 studiert sie Pharmazie an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf.



## Weblinks

1. Internetauftritt der DOZ/Optometrie (Deutsche Optikerzeitung). Uihlein A, Dietze H. Zur. Verlässlichkeit des Glaukomscreenings durch den Augenoptiker/Optometristen. DOZ 2009; 44-53.  
[http://prof.beuth-hochschule.de/uploads/media/Glaukomscreening\\_Uihlein\\_Dietze\\_Teil\\_1\\_DOZ\\_2009\\_01.pdf](http://prof.beuth-hochschule.de/uploads/media/Glaukomscreening_Uihlein_Dietze_Teil_1_DOZ_2009_01.pdf)
2. Internetauftritt der DOG (Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft). Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Glaukomvorsorge.  
<http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/08/Glaukomvorsorge-Stand-August-2012.pdf>
3. Internetauftritt der DOG (Deutsche Ophthalmologischen Gesellschaft). DOG-Stellungnahme zum Glaukom: Kombi-Untersuchung diagnostiziert Grünen Star und rettet Sehvermögen.  
<http://www.dog.org/wp-content/uploads/2012/02/PM-DOG-Kongress-Glaukom-Stellungnahme-F.pdf>
4. Internetauftritt von Dr. Leo-Kottler, Universitätsaugenklinik Tübingen. Pathophysiologie, Untersuchungsmethoden des Glaukoms.  
<http://www.uak.medizin.uni-tuebingen.de/lehre/Glaukom/VorlesungGlaukom.pdf>
5. Quelle für Abbildung 1  
<http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1350946209000585-qr4.jpg>
6. Dissertation „Der Endothelin-antagonisierende Effekt von Prostaglandin- Analoga am Trabekelmaschenwerk des Auges „ Universitätsmedizin Berlin  
[http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_00000006474/Dissertation\\_online\\_Galina\\_Muenzer.pdf?hosts=](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000006474/Dissertation_online_Galina_Muenzer.pdf?hosts=)
7. Dissertation „Antagonisierung der Endothelin-Effekte am Trabekelmaschenwerk als neue Möglichkeit der Glaukomtherapie“, Universität Berlin, 2009  
[http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_00000007487/Habilitation\\_Rita\\_Rosenthal.pdf?hosts=](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_00000007487/Habilitation_Rita_Rosenthal.pdf?hosts=)
8. Internetauftritt von St.-Johannes-Hospital Dortmund, Chefarzt Prof. Dr. Markus Kohlhaas. Informationsbroschüre über das Glaukom.  
[http://www.bundesverband-glaukom.de/dokumente/upload/24e7d\\_e0ee1\\_5JoHo-Glaukom-A4.pdf](http://www.bundesverband-glaukom.de/dokumente/upload/24e7d_e0ee1_5JoHo-Glaukom-A4.pdf)
9. European Glaucoma Society, „Terminologie und Handlungsrichtlinien für die Glaukome.“ 3. Auflage 2008.  
[http://www.eugs.org/eng/egs\\_guidelines\\_req.asp?l=3](http://www.eugs.org/eng/egs_guidelines_req.asp?l=3)
10. Prostaglandin F<sub>2</sub>-Struktur  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Prostaglandin\\_F2alpha](http://en.wikipedia.org/wiki/Prostaglandin_F2alpha)
11. Proteinkinase C -Definiton, Signaltransduktionskaskade  
[http://de.wikipedia.org/wiki/Proteinkinase\\_C](http://de.wikipedia.org/wiki/Proteinkinase_C)

12. Fachinfo Latanoprost STADA  
<http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=013073&RL=Latanoprost%20STADA%26reg%3B%2050%26nbsp%3BMikrogramm/ml%20Augentropfen>
13. Struktur von Latanoprost  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Latanoprost>
14. Fachinfo Travatan Alcon  
<http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=003526&RL=TRAVATAN%26reg%3B%2040%26nbsp%3BMikrogramm/ml%20Augentropfen>
15. Struktur von Travoprost  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Travoprost>
16. Beipackzettel Saflutan, Merck Sharp & Dohme  
<http://www.pharmazie.com/graphic/A/57/1-27557.pdf>
17. Struktur von Tafluprost  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Tafluprost>
18. Internetauftritt von European Medicines Agency, European Public Assessment Report Lumigan®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000391/WC500044432.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000391/WC500044432.pdf)
19. Struktur von Bimatoprost  
<http://en.wikipedia.org/wiki/Bimatoprost>
20. Arzneimittelfachinformation/ ABDA-Datenbank  
<http://www.pharmazie.com/>
21. Bundesapothekenkammer. Arbeitshilfe zur Qualitätssicherung: Information und Beratung des Patienten bei der Abgabe von Arzneimitteln. VIII Anwendung am Auge. Stand 10/2011.  
[www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische\\_Hilfen/Leitlinien/Darreichungsformen/VA\\_Info\\_Beratung\\_Darreichungsformen.pdf](http://www.abda.de/fileadmin/assets/Praktische_Hilfen/Leitlinien/Darreichungsformen/VA_Info_Beratung_Darreichungsformen.pdf)
22. Internetseite des AOK Bundesverbandes, Medienservice, Glaukom oder grüner Star.  
[http://aok-bv.de/presse/medienservice/ratgeber/index\\_04540.html](http://aok-bv.de/presse/medienservice/ratgeber/index_04540.html)

## Literatur

1. Yu A, Welge-Lüssen U. Wirkmechanismen, klinisches Profil und Stellenwert von Prostaglandin- und Prostanoid-Analoga in der antiglaukomatösen Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2013; 230(2):127-132.
2. Beidoe G, Shaker AM. Current primary open-angle glaucoma treatments and future directions. *Clinical Ophthalmology* 2012;6:1699-1707.
3. Quigley H A, Broman A T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(3): 262-267.
4. Grehn F. *Augenheilkunde*, in: Grehn F: *Augenheilkunde*. Springer, 2008. 30. Auflage, S. 296-297.
5. Delamare NA. Ciliary Body and Ciliary Epithelium. *Adv Organ Biol*. 2005 January 1; 10: 127-148.
6. Fechner PU, Teichmann KD. *Medikamentöse Augentherapie*. Thieme 2000, 4. Auflage, Kapitel 10.
7. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WLM. Primary Open-Angle Glaucoma. *N Engl J Med* 2009;360:1113-24.
8. Fechner PU, Teichmann KD. *Medikamentöse Augentherapie*. Thieme 2000, 4. Auflage, Kapitel 11.
9. Sachsenweger M. *Duale Reihe: Augenheilkunde*. Georg Thieme Verlag 2003, 2. Auflage, Kapitel 12.
10. Jonas JB, Budde WM, Stroux A, Oberacher-Velten IM, Juenemann AG. Circadian Intraocular Pressure Profiles in Chronic Open Angle Glaucomas. *J Ophthalmic Vis Res*. 2010; 5(2): 92-100.
11. Lee AJ, McCluskey P. Clinical utility and differential effects of prostaglandin analogs in the management of raised intraocular pressure and ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology* 2010;4:741-764.
12. Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. *The Medical and Surgical Treatment of Glaucoma*. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(37):597-606.
13. Kojda G. *Pharmakologie/Toxikologie systematisch*. UNI-MED 2002, 2. Auflage, Kapitel 4.1.5.
14. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. 2001. Kapitel 64. S1773-1788.
15. Toris CB, Gabelt BAT, Kaufman PL. Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction. *Surv Ophthalmol* 2008;53:1-18.
16. Liang Y et al. Identification and pharmacological characterization of the prostaglandin FP receptor and FP receptor variant complexes. *Br J Pharmacol* 2008;154:1079-1093.
17. Liu Y, Mao W. Tafluprost once daily for treatment of elevated intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma. *Clinical Ophthalmology* 2012;7:7-14.



18. Liu JH, Zhang X, Kripke DF, Weinreb RN. Twenty-four-hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(4):1586-90.
19. Bartlett, Jaanus SD, Bartlett JD. *Clinical Ocular Pharmacology.* Butterworth Heinemann. 2008; Auflage 5, Kapitel 10.
20. Zhang WY, Wan Po AL, Dua HS, Azura-Blanco A. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2001;85:983-990.
21. Both C, Pick S. Austauschbarkeit von Augentropfen zur Glaukomtherapie. *Fortbildungstelegramm Pharmazie* 2013;7(3):92-111. kostenlos erhältlich unter: <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>
22. Grierson I, Jonsson M, Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol.* 2004;48(6):602-612.
23. Grierson I, Cracknell KP, Pfeiffer N. The iris after prostanoid treatment. *Curr Opin Ophthalmol.*
24. Messmer EM. *Konservierungsmittel in der Ophthalmologie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012. *Ophthalmologie* 2012 109:1064-1070.
25. Lim KS, Nau CB, O`Byrne MM, Hodge DO, Toris CB, McLaren JW, Johnson DH. Mechanism of Action of Bimatoprost, Latanoprost, and Travoprost in Healthy Subjects: A Crossover Study. *Ophthalmology* 2008;115(5):790-795.
26. Netland PA et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(4):472-84.
27. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blancik A. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(5):708-713.
28. Woodward DF, Liang Y, Krauss AH-P. Prostanoids (prostaglandin-ethanolamides) and their pharmacology. *Br J Pharmacol* 2008;153:410-419.
29. McIntosh BT, Hudson IB, Yegorova IS, Jollimore CAB, Kelly MEM. Agonist-dependent cannabinoid receptor signalling in human trabecular meshwork cells *Br J Pharmacol.* 2007; 152(7): 1111-1120.
30. Wan Z et al. Bimatoprost, Prostanoid Activity, and Conventional Drainage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(9):4107-15.
31. Casson RJ, Liu L, Graham SL, Morgan WH, Grigg JR, Galanopoulos A, Crawford A, House PH. Efficacy and safety of bimatoprost as replacement for latanoprost in patients with glaucoma or ocular hypertension: a uniocular switch study. *J Glaucoma.* 2009;18(8):582-8.
32. Romano MR, Lograno MD. Evidence for the involvement of cannabinoid CB1 receptors in the bimatoprost-induced contractions on the human isolated ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(8):3677-82.
33. Cantor LB et al. Levels of bimatoprost acid in the aqueous humour after bimatoprost treatment of patients with cataract. *Br J Ophthalmol* 2007;91:629-632.
34. YH Ooi, DJ Oh, DJ Rhee. Effect of bimatoprost, latanoprost, and unoprostone on matrix metalloproteinases and their inhibitors in human ciliary body smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(11):5259-65.
35. Brubaker RF, Schoff EO, Nau CB, Carpenter SP, Chen K, Vandenberg AM. Effects of AGN 192024, a New Ocular Hypotensive Agent, on Aqueous Dynamics. *Am J Ophthalmol* 2001;131(1):19-24.
36. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(1):55-63.
37. Konstas AGP, Hallo G, Irkec M, Tsironi S, Durukan I, Goldenfeld M, Melamed S. Diurnal IOP control with bimatoprost versus latanoprost in exfoliative glaucoma: a crossover, observer-masked, three-centre study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:757-760.
38. Özkurt YB, Sengor T, Evciman T, Haboglu M, Bas G, Aydin S. Administration of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in glaucoma patients with an intraocular pressure over 30 mmHg. *Clin Ophthalmol.* 2009; 3: 337-339.
39. Robin A, Grover DS. Compliance and adherence in glaucoma management. *Indian J Ophthalmol* 2001;59(1):93-96.

**Impressum:**

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>