



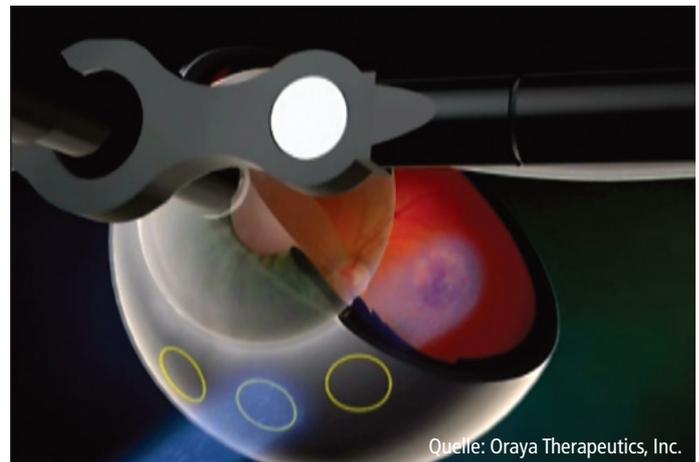
Department für Augenheilkunde | Universitäts-Augenklinik Tübingen | Schleichstr. 12 | 72076 Tübingen
Tel. 07071 29-83721 | Fax 07071 29-3730 | Redaktion: Angelika Hunder, MA | Prof. Dr. K.U. Bartz-Schmidt

THEMA: MAKULA

I. ORAYA: Alternative für Patienten mit häufiger Wiederbehandlung

Autor: Prof. Dr. F. Ziemssen

Seit 2015 kann die Augenklinik Tübingen Patienten mit neovaskulärer AMD auch die stereotaktische Strahlentherapie anbieten. Der nachgewiesene Nutzen muss jedoch differenziert und vorsichtig bewertet werden, um nicht den falschen Patienten die Therapie anzubieten. Vor allem dürfen keine falschen Hoffnungen oder Erwartungen in Bezug auf die funktionelle Prognose geweckt werden. Die Ärzte der Tübinger Klinik warnen davor, die Behandlungsalternative zu bewerben, und unterstützen die abwartende Bewertung durch die wissenschaftlichen Fachgesellschaften.



Quelle: Oraya Therapeutics, Inc.



Quelle: Oraya Therapeutics, Inc.

The IRay® Radiotherapy System

Eine prospektive klinische Studie (INTREPID) wies die Sicherheit des Verfahrens – zumindest über 3 Jahre – nach. Mit dem IRay-System von Oraya werden drei mikrokollimierte 100 kV Strahlenbündel für die Strahlentherapie genutzt, die über die Pars plana in das Auge geführt werden und im Bereich der Makula überlappen. Die Fixa-

tion des Auges wird über eine Saug-Kontaktlinse sichergestellt, so dass mit Hilfe eines „eye trackers“ die Justierung der drei über die untere Pars plana geführten Strahlen zur optischen Achse erreicht werden kann. Mit dieser stereotaktischen Strahlführung wird eine weitgehende Schonung von Hornhaut und Linse erreicht und eine auf die Makula optimierte Dosisverteilung erzielt. Der Durchmesser des an der Makula nutzbaren Feldes liegt bei ca. 5 mm, die Dosis am Sehnerven bei 0,2 – 0,24 Gray.

In der INTREPID-Studie wurden nach einmaliger Strahlenbehandlung vergleichbare Visusergebnisse nach 2 Jahren mit im Durchschnitt weniger intravitrealen Injektionen gezeigt. Dieser Effekt war unabhängig von der Strahlendosis (16 Gray oder 24 Gray). Basierend auf „Post hoc“-Analysen der Studie wurde die Hypothese formuliert, dass besonders bei Patienten mit Läsionen unter 4 mm Durchmesser und einer deutlichen exsudativen Aktivität (Makulavolumen über 7,4 mm³) ein Nutzen der adjuvanten Strahlentherapie erwartet werden könnte. Methodisch bestehen bei der INTREPID-Studie Einschränkungen bezüglich der dort umgesetzten Wiederbehandlungskriterien. Insofern sind auch Rückschlüsse auf geringere Injektionsfrequenzen in den Armen mit adjuvanter Strahlentherapie nur mit Einschränkungen möglich, so dass die signifikante Halbierung der Injektionszahl in dieser Subgruppe überprüft werden muss.

Unter Berücksichtigung der bisher publizierten Studiendaten wird die stereotaktische adjuvante Strahlentherapie der neovaskulären AMD dann als Behandlungsversuch erwogen,

- wenn eine CNV Aktivitätszeichen wie intraretinale Flüssigkeit oder Blutungen zeigt, was einer Empfehlung von VEGF-Inhibitoren gemäß den Empfehlungen der Fachgesellschaften entspricht,
- wenn die laufende anti-VEGF Therapie über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften (vierwöchentliche Kontrollen, strenge Wiederbehandlung nach morphologischen Kriterien) erfolgt und damit eine Unterbehandlung ausgeschlossen ist,
- wenn trotz intensiver Injektionstherapie keine Änderung des Aktivitätszustands der CNV erreicht wird und ein Rückgang einer notwendigen, hohen Wiederbehandlungsfrequenz für die Zukunft nachvollziehbar nicht erwartet werden darf,
- wenn der Durchmesser der CNV maximal 4 mm (Zentrum maximal 3 mm von der Fovea entfernt) beträgt und
- wenn die Ergebnisse mit Zustimmung des Patienten systematisch in einem zentralen Register für eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren erfasst und durch ein externes Expertengremium jährlich ausgewertet werden. Für die jährlichen Auswertungen der Registerdaten soll eine prospektive erfasste Vergleichsgruppe eine notwendige prospektive, interventionelle Vergleichsstudie vorbereiten.

Falls Betroffenen also nach langer Zeit noch auf ständige vierwöchentliche Behandlungen angewiesen sind oder kein überzeugendes Ansprechen auf die intravitreale Injektionstherapie gesehen wurde, kann die Kombinationstherapie eine mögliche Alternative darstellen. Weil es sich um ein kostspieliges Verfahren handelt, muss jeder Einzelfall im Vorfeld mit der jeweiligen Krankenversicherung diskutiert und genehmigt werden.

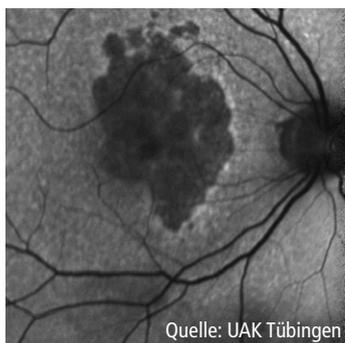
II. Geographische Atrophie: Jetzt doch Optionen am Horizont?

Autor: Prof. Dr. F. Ziemssen



Prof. Dr. F. Ziemssen
Oberarzt/ Ansprechpartner BEACON-Studie

Die geographische Atrophie stellt nach aktuellen Erkenntnissen auch einen wichtigen Parameter sogar in der Therapie der neovaskulären Makuladegeneration dar. Unter Anti-VEGF-Therapie wurde – insbesondere mit intensiverer Wiederbehandlung – häufiger eine



Quelle: UAK Tübingen

begleitende Atrophie beobachtet. Es darf aber auch nicht vergessen werden, dass die geographische Atrophie eine Hauptursache für den irreversiblen Sehverlust ist.

Bisher stimmen die Studiendaten für Lampalizumab am positivsten. Der Wirkstoff hemmt den Faktor D des Komplementsystems. In der Phase-II Studie

wurden 129 Patienten mit beidseitiger geographischer Atrophie eingeschlossen. Monatliche Injektionen konnten über 18 Monate das Fortschreiten um 20% verringern. Es fanden sich Hinweise, dass bestimmte Genotypen größere Chancen haben, von der Behandlung zu profitieren. Die Phase III-Studie ist in Vorbereitung.

Trotz der viel versprechenden Daten ist die Belastung durch ständige monatliche Injektionen nicht unerheblich. Die Frage steht im Raum, in welcher Phase man mit einer solchen Therapie sinnvollerweise beginnen würde. Erfreulich sind daher Ansätze, die deutlich selteneren Behandlungen möglich schienen lassen:

Vor kurzem hat die **BEACON-Studie** begonnen, die den Nutzen eines Brimonidin-Implantats zur Behandlung der geographischen Atrophie untersucht. Frühere Studien haben ein langsames Fortschreiten nach entsprechenden Behandlungen gezeigt. Die Kliniken in Bonn und Tübingen sind deutsche Studienzentren.

WANTED

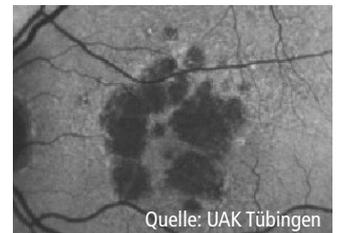
Eingeschlossen werden können folgende Patienten:

- Multifokale Läsionen geographischer Atrophie ohne zentrale Beteiligung
- Keine CNV in der Vorgeschichte
- Visus am Studienauge mindestens 0,25 und am Partnerauge mindestens 0,1

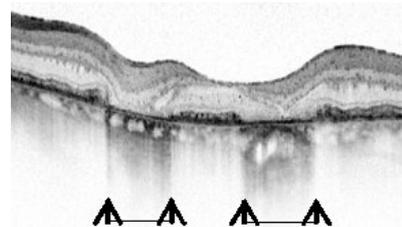
Die geographische Atrophie muss eine bestimmte Fläche und Konfiguration haben. Ein Studieneinschluss kann nur nach entsprechenden Voruntersuchungen bestätigt werden.



Quelle: UAK Tübingen



Quelle: UAK Tübingen



Quelle: UAK Tübingen

Bitte bedenken Sie, dass diese Patienten zwar noch nicht im Zentrum (zentrale 300µm) betroffen sind, aber ein hohes Risiko haben, ohne Behandlung in relativ kurzer Zeit einen schweren Sehverlust zu erleiden. Wir freuen uns, wenn Sie uns mögliche Kandidaten über dieses [Faxformular](#) melden.

III. Fall des Monats: Wirklich eine Indikation für Jetrea?

Autor: Prof. Dr. F. Ziemssen



Prof. Dr. F. Ziemssen
Oberarzt/ Ansprechpartner BEACON-Studie



Die Häufigkeit einer vitreomakulären Traktion wird auf 22 pro 100.000 Einwohner geschätzt. Der Hersteller von Ocriplasmin ging in seiner Einschätzung für das AMNOG-Dossier 2011 sogar von bis über 37.000 möglichen Behandlungen der vitreomakulären Traktion wegen leichter Symptomatik aus. Weil sich jedoch viele Betroffene nur unwesentlich gestört fühlen, stellt das beobachtende Abwarten nach wie vor einen Behandlungsansatz dar, der von vielen nach einer entsprechenden Diskussion der Risiken gewählt wird.

Wichtige Fragen des klinischen Alltags sind:

- Besteht eine sichtbare Adhäsion des Glaskörpers?
- Handelt es sich um eine alleinige Adhäsion oder muss auch eine Traktion vermutet werden?
- Wie lange besteht die Veränderung schon und welche Visusprognose besteht durch eine Intervention?
- Kann eine epiretinale Membran oder eine Adhärenz mit einer Fläche von über 1500µm nachgewiesen werden (geringere Aussichten für Ocriplasmin)?

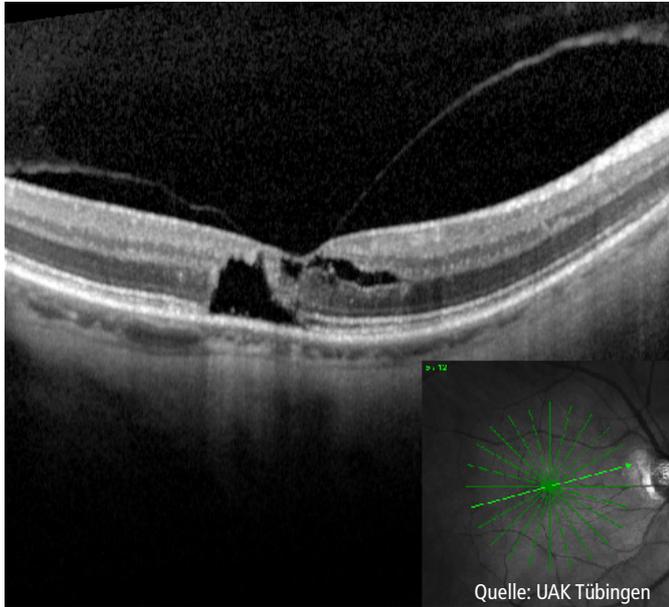
Patientin, 62 Jahre

- Behandlung mit Jetrea im Mai 2014 (auswärts)
- jetzt auch Beschwerden des rechten Auges
- Visus: RA: 0.63 LA: 0.32

OCT RA:

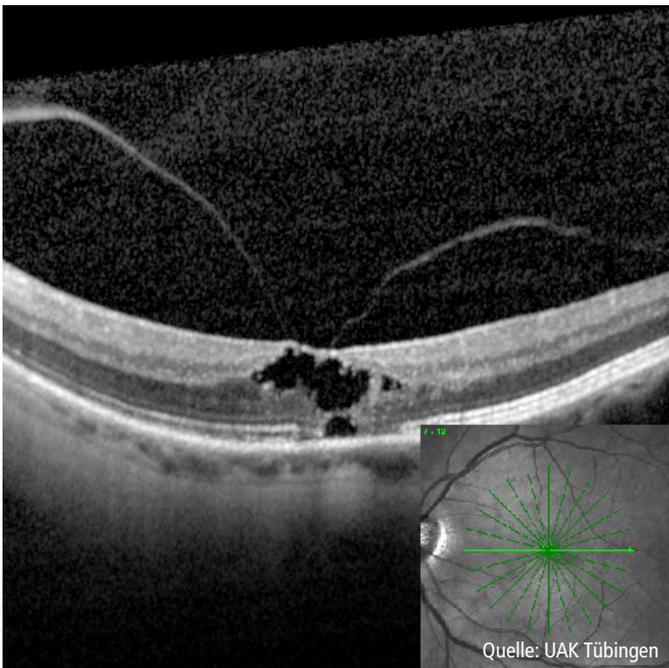


Der Verdacht auf eine vitreomakuläre Traktion konnte nicht bestätigt werden. Obwohl eine Adhäsion der hinteren Glaskörpergrenzmembran im Bereich der Fovea bestand, ist es immer wichtig, verschiedene und zumindestens alle relevanten Schnittebenen zu beurteilen:



Der Verdachtsdiagnose einer vitreomakulären Traktion widersprach die fortgeschrittene Schädigung der äußeren Netzhaut. Insbesondere war die Integrität der ELM und ellipsoiden Zone deutlich gestört. Zwei weitere Bausteine bestätigten dann die richtige Alternativ-Diagnose „juxtafoveale Teleangiektasien“:

- asymmetrische Ausprägung:
Betonung der Atrophie der äußeren Netzhaut temporal
- Beteiligung des linken Partnerauges



Die genauen Hintergründe der Erkrankung (juxtafoveale oder makuläre Teleangiektasien) sind nach wie vor nicht bekannt. Neben den frühen Beschreibungen der begleitenden Gefäßveränderungen, die letztlich auch zur Namensgebung führten, geht man heute allerdings eher davon aus, dass es sich um eine Erkrankung handelt, die von den Photorezeptoren ausgeht. Die heutigen Möglichkeiten des Angio-OCTs erlauben es aber auch, Unterschiede des Gefäßplexus zu identifizieren.

1982 wurde eine erste Klassifikation idiopathischer makulärer Teleangiektasien (IMT) in Typ 1 und Typ 2 von Gass und Oyakawa vorgeschlagen, welche von Gass und Blodi 1993 revidiert wurde. Yanuzzi hat die Einteilung weiter vereinfacht:

- **Typ 1:** Diese „aneurysmatische“ Form entstammt dem Erkrankungskreis anderer Vaskulopathien wie Leber’schen Miliaraneurysmen oder Morbus Coats. Charakteristisch ist die Einseitigkeit, meist sind Männer betroffen. Neben den Aneurysmen besteht ein retinales Ödem.
- **Typ 2:** Die „perifoveale“ Variante wird in ein frühes und spätes (=proliferatives) Stadium unterteilt. Oft werden verbreiterte Gefäße temporal der Fovea beobachtet, die plötzlich in tiefere Netzhautbereiche abknicken und somit abbrechen scheinen. Im Verlauf kann es zu intraretinalen kristallinen Ablagerungen oder Pigmentepithelproliferationen kommen. Im proliferativen Spätstadium wird auch das Auftreten intraretinaler Neovaskularisationen gesehen.

Der Patientin wurde von einer Behandlung mit Ocriplasmin abgeraten. Die langfristige Visusprognose der juxtafovealen Teleangiektasien ist leider schlechter. Viele erleiden einen langsamen, aber kontinuierlichen Visusverlust auf unter 0,05 über 10 Jahre. Die nasalen Skotome stören schon früh im Alltag der Betroffenen. Bis jetzt gibt es keine kausale Behandlung. Eine Forschungsgruppe versucht über genetische Faktoren die Ursache für die frühen Veränderungen der Photorezeptoren herauszufinden.

Take-Home:

- Immer alle relevanten Schnittebenen im OCT sorgfältig überprüfen.
- Verlaufskontrollen sind bei juxtafovealen Teleangiektasien wegen des Risikos einer sekundären CNV sinnvoll.

IV. Mikroperimetrie – 3 Fragen an Dr. Werner Inhoffen



Dr. W. Inhoffen
Leiter der Makulasprechstunde/Photolabor

Schon die normale Perimetrie (Gesichtsfeldmessung) steht in dem Ruf, stark von der Mitarbeit der Patienten abhängig zu sein. Ist ein Verfahren, das die Lichtempfindlichkeit im erkrankten Areal noch feiner unterscheiden will, dann nicht auch anfälliger für falsch positive Antworten?

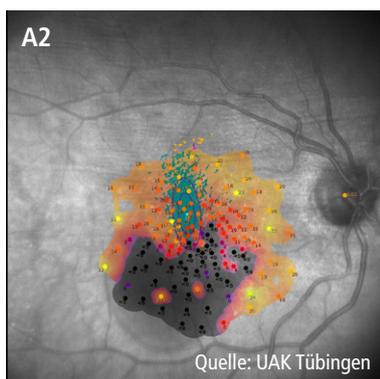
Dr. W. Inhoffen: Die MAIA Neuentwicklung der sogenannten Mikroperimetrie, ist jetzt auch mit unserer Mithilfe so stark gegenüber Vorgängermodellen anderer Hersteller verbessert worden, daß dies weitgehend vermieden werden kann. Da während der nichtinvasiven Messung die Netzhaut im Detail live beobachtet werden kann, lässt sich die Lichtempfindlichkeit im Bereich von Veränderungen der Netzhaut punktgenau messen. Die Messmethode ist dabei raffiniert weil sie Unaufmerksamkeiten weitgehend berücksichtigt. Zum anderen konnte die Untersuchungszeit durch geschickte Wahl des frei wählbaren Prüfmusters verkürzt werden. Die normale Perimetrie ist für diese Untersuchungen nicht geeignet.

Universitäten stehen – manchmal nicht umsonst – in dem Ruf, sich – völlig losgelöst vom Zeitdruck des klinischen Alltags – mit interessanten, aber nicht unbedingt immer relevanten Fragen zu setzen. Man ist froh, wenn man einen halbwegs verlässlichen Visus erhebt. Wieso ist dann ausgerechnet die Bestimmung einer weiteren Modilität mehr als eine akademische Spielerei?

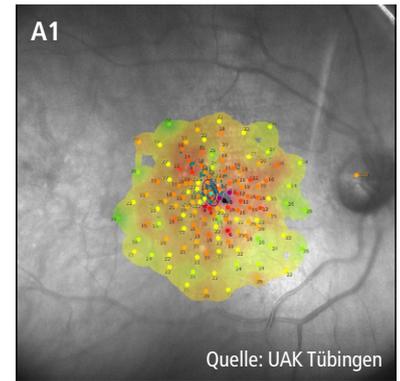
Dr. W. Inhoffen: Dies ist besonders bei Erkrankungen der Makula wichtig: Aussagen zum Fixationsort und damit der zu erwartenden Sehschärfe nach Therapie sowie der Nachweis einer evtl. Verbesserung der Gesichtsfeldstörung während Therapie sind möglich, insbesondere wenn die erkrankte Stelle nicht exakt in der Mitte liegt und die Sehschärfe sich kaum ändert. Hier zeigt die Mikroperimetrie ob durch eine Behandlung eine funktionelle Verbesserung erreicht wurde. Diese Aussage lässt sich nicht durch andere Verfahren erlangen. Als Ergebnis bekommt man eine farbcodierte Netzhautkarte: grün: gute, rot: schlechte und schwarz: sehr schlechte Empfindlichkeit der Netzhaut. Kreise, welche kleine Punkte umschließen, zeigen die Streuung der Fixation, je kleiner diese, desto besser die Fixation.

Können Sie zum Abschluss einmal konkrete Beispiele für Situationen bringen, in denen die Mikroperimetrie geholfen hat?

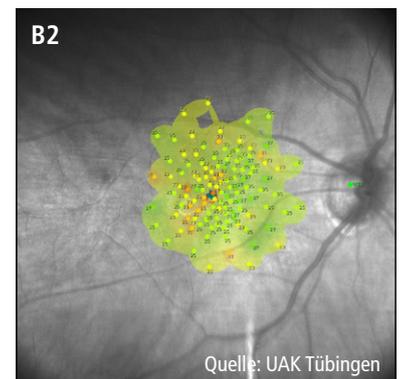
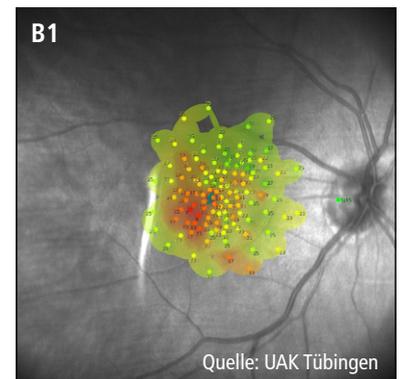
Dr. W. Inhoffen: Eine Patientin (A2) hatte neue Blutungen im Inneren des Auges unterhalb der Stelle des schärfsten Sehens (A1 vor der Vorstellung). Sie kam ausserplanmässig weil sie zentral Verwellungen nicht jedoch den Ausfall durch die Blutungen bemerkte. Letzteren konnten wir



durch die Mikroperimetrie nachweisen und daher an der Sehtafel diesen auch demonstrieren, sodaß sie jetzt den Ausfall bemerkte. Durch dieses „Training“ war es möglich, daß die Patientin später früher kam wenn Blutungen auftraten, da sie jetzt wusste wie sich diese bemerkbar machen.



Bei einem anderen Patienten (B1) mit einer Läsion ausserhalb des Zentrums konnten wir einen Ausfall, bemerkt als kleiner grauer Schatten, ohne Blutungen auftretend mit unserem Gerät nachweisen, desgleichen eine Aktivität der Läsion am gleichen Ort mittels OCT. Damit war es für die Patientin im folgenden auch möglich selbst das Auftreten einer neuen Aktivität der Läsion zu bemerken (bei unveränderter Sehschärfe), sodaß sie zeitnah behandelt werden konnte, der Schatten verschwand (B2).



Die MAIA Methode ist im übrigen für den Wirksamkeitsnachweis von neuartigen Gentherapien bei bestimmten Netzhauterkrankungen unersetzlich.