

# AUGENNEWS

diese Ausgabe des Newsletters befasst sich mit dem Thema „Gentherapie der Netzhaut“.

Prof. Dr. med. Katarina Stingl, Prof. Dr. med. Karl Ulrich Bartz-Schmidt und Dr. Spyridon Dimopoulos bringen Sie rund um die Themen auf den aktuellen Stand.

Bitte berücksichtigen Sie auch den an die Coronabedingungen angepassten Veranstaltungsüberblick.



Prof. Bartz-Schmidt für das Team der Augenklinik

[www.augenklinik-tuebingen.de](http://www.augenklinik-tuebingen.de)

09/2022

GENTHERAPIE DER  
NETZHAUT

Department für Augenheilkunde | Universitäts-Augenklinik Tübingen  
Redaktion: Angelika Hunder, MA | Prof. Dr. K.U. Bartz-Schmidt

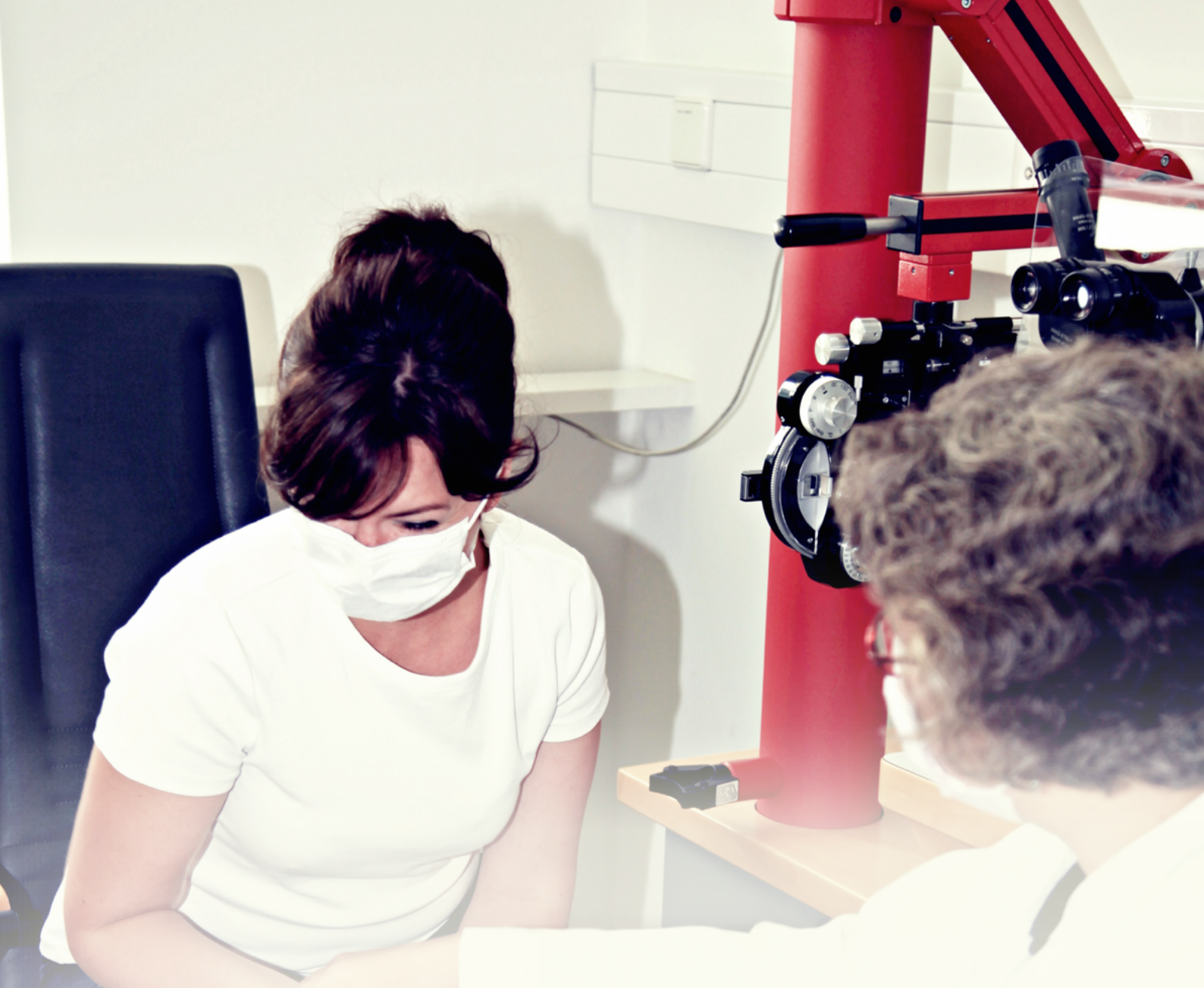


# GENTHERAPIE der NETZHHAUT

Die Spezialsprechstunde für Erbliche Netzhauterkrankungen in Tübingen wurde in den 1990-ern gegründet und bietet Diagnostik, Beratung, Therapie und genetische Diagnostik sowie Einschluss in klinische Studien für Patienten mit hereditären Krankheiten der Netzhaut an. Es bestehen Kooperationen mit genetischen Laboren, sowie mit dem Forschungsinstitut für Augenheilkunde und mit der Studienzentrale STZ-eyetrial Tübingen. Die Sprechstunde für Erbliche Netzhauterkrankungen betreut jährlich über 1500 Patienten mit erblichen Netzhautdegenerationen und seltenen Netzhauterkrankungen und ist offen 5 Tage in der Woche.

Die oberärztliche Leitung der Sprechstunde, Frau Prof. Dr. med. Katarina Stingl betreut gemeinsam mit Frau PD Dr. Laura Kühlewein und einem Arzt in Weiterbildung die Sprechstunde. Enge Kooperation mit dem genetischen Forschungslabor des Forschungsinstituts ermöglicht eine seit 30 Jahren bestehende genetische Datenbank von fast 10 000 Fällen mit erblicher Netzhauterkrankungen.

Ein Überblick aktuell laufender Gentherapiestudien, neben anderen Beobachtungs- und Interventionsstudien, ist immer aktualisiert auch auf der [Webseite](#) der Sprechstunde zu finden.



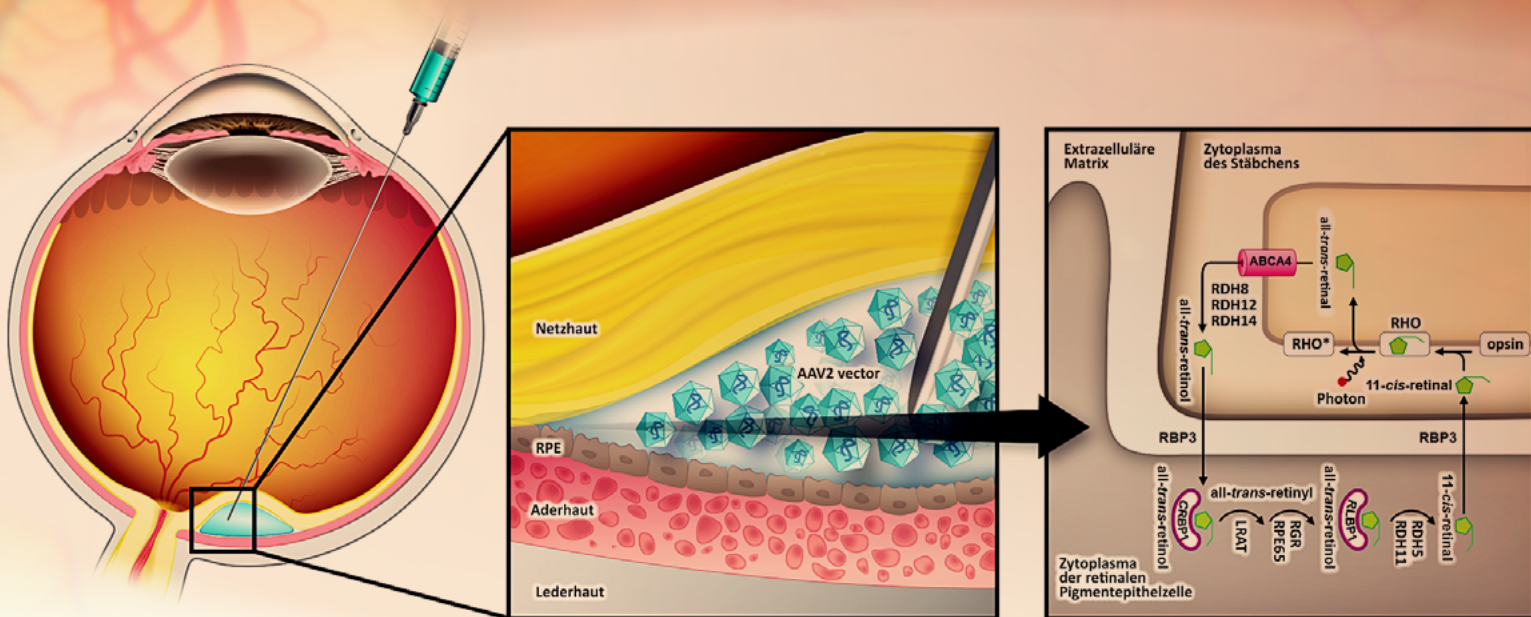
Die Sprechstunde für Erbliche Netzhauterkrankungen ist als Zentrum für seltene Netzhauterkrankung ausgewiesen. Dies ermöglicht unter anderem auch einen regen Austausch mit anderen vergleichbaren Zentren. Herausfordernde Fälle werden regelmäßig in der Fallkonferenz des Netzwerkes für seltene Augenerkrankungen (s. <https://drn-eye.de/aktivitaeten/>) unter Kolleginnen und Kollegen aus anderen Kliniken diskutiert.

Um auch praktischen Anforderungen unserer Patientinnen und Patienten zu entsprechen, bietet die Sprechstunde montags kombinierte Termine zusammen mit dem Hörzentrum der HNO an, die sogenannte „Usher-Sprechstunde“.

Jeden Donnerstag wird das ärztliche Team durch Vertretung der Patientenorganisation PRO Retina unterstützt. Die Interessierten können im Anschluss an den Termin in der Sprechstunde das Patientennetzwerk direkt kennenlernen.

# VORETIGENE NEPARVOVEC

## Erste zugelassene Gentherapie bei Netzhautdystrophien



Schema der Verabreichung von Voretigene neparvovec in den subretinalen Raum. RPE65 ist ein Enzym des retinalen Pigmentepithels, wichtig für den Regenerationszyklus des Retinals.

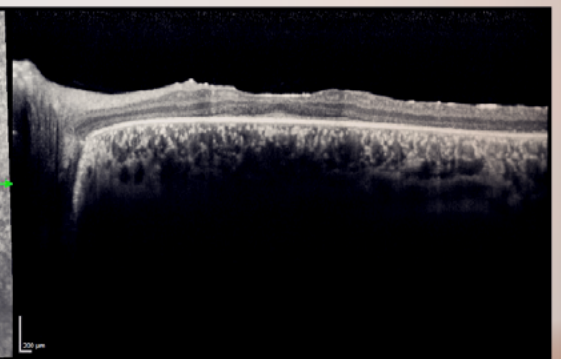
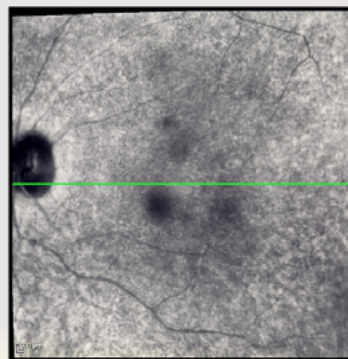
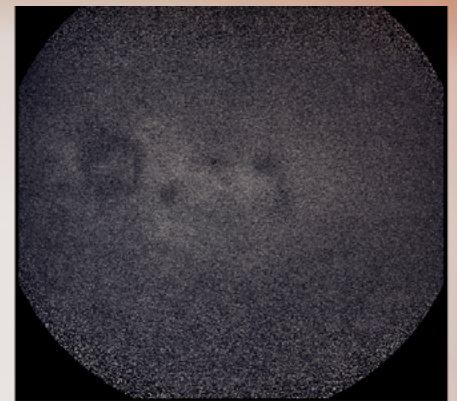
Voretigene neparvovec (Luxturna™) ist die erste zugelassene Gensatztherapie (sgn. gene supplementation therapy) im Bereich der hereditären Netzhauterkrankungen. Diese Gentherapie ermöglicht eine Behandlung der frühkindlichen Retinitis pigmentosa und der Leberschen kongenitalen Amaurose, die durch bi-allelische RPE65 Mutationen verursacht werden. Es wurde am 23. November 2018 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) in Europa zugelassen.

Durch das Medikament wird die DNA des RPE65-Gens eingebracht, wodurch die Funktion des RPE65 Proteins wiederhergestellt wird. Das Einbringen des Erbguts in die Zelle erfolgt durch einen viralen Vektor, in diesem Fall mit Hilfe des adeno-assoziierten Virus AAV2. Der chirurgische Eingriff erfolgt nach einer Vitrektomie durch transretinale Applikation des Vektors in den subretinalen Raum.



Typische Merkmale einer RPE65 bedingten Netzhautdystrophie: frühkindliche Degeneration der äußeren Netzhaut mit auffällig schwachem Autofluoreszenzsignal und Netzhautatrophie, die zur Sehbehinderung führt, sowie das okulodigitale Phänomen.

RPE65 ist ein Enzym des Retinal-Regenerationszyklus im retinalen Pigmentepithel. Defekte im Gen *RPE65* verursachen im autosomal rezessiven Vererbungsmodus eine frühkindliche Netzhautdystrophie (frühkindliche Retinitis pigmentosa oder Leber'sche kongenitale Amaurose). Die Erkrankung ist über Jahre bzw. Jahrzehnte progredient und führt bei Betroffenen häufig zur Erblindung um das 30. Lebensjahr. Das Krankheitsbild der RPE65-assoziierten Netzhautdystrophie hat einige typischen Merkmale: Die ersten Beschwerden treten in den ersten Lebensjahren ein und spiegeln die Funktionsstörung von Zapfen und Stäbchen wieder. Eine ausgeprägte Nachtblindheit, reduzierte Sehschärfe, konzentrische Gesichtsfeldausfälle sind typisch, es können aber auch Nystagmus, Farbsinnstörungen und ein okulodigitales Phänomen auftreten. In der retinalen Funktionsdiagnostik finden wir eine sehr hohe, zapfenvermittelte Dunkeladaptationschwelle und entsprechende Auffälligkeiten in der Sehschärfeprüfung und Gesichtsfeldmessung. Die retinale Bildgebung mittels Fundusautofluoreszenz ist typischerweise – aufgrund



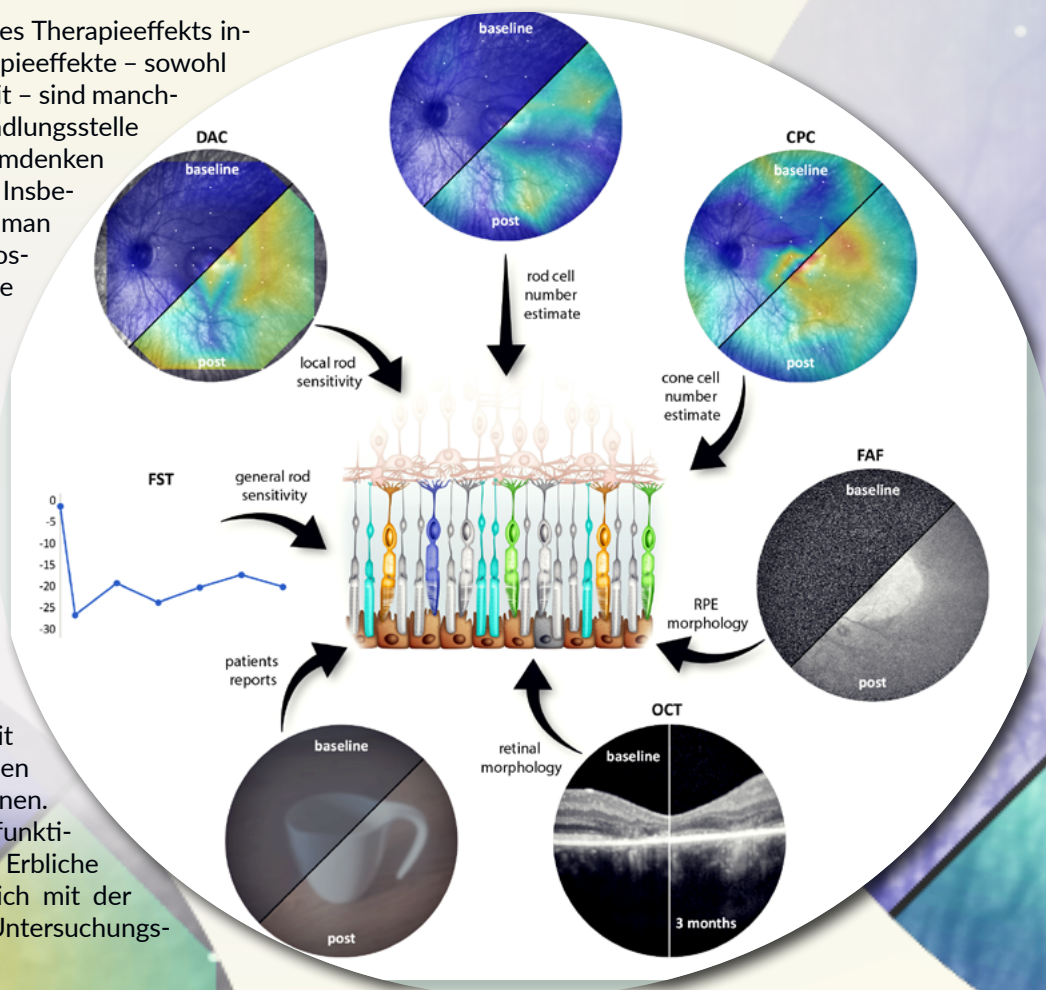
des schwachen Signals des retinalen Pigmentepithels – sehr schwer zu erheben. Die molekulargenetische Diagnostik mit Segregationsanalyse der Eltern komplettiert die notwendige Diagnostik.

# GENTHERAPIE

## Wie misst man den Therapieerfolg?

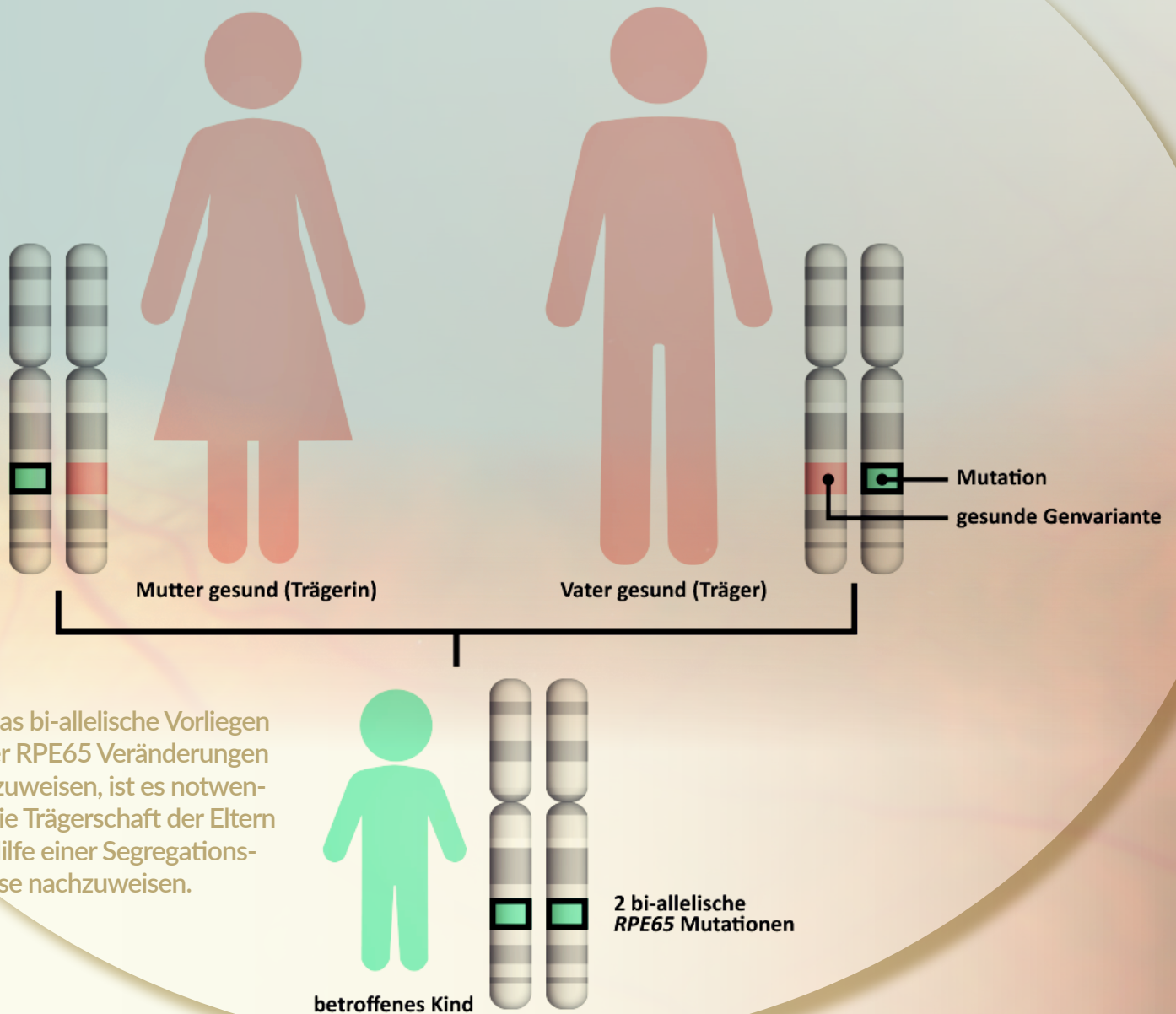
Gentherapie, konkret die sgn. gene supplementation therapy wie Voretigene neparvovec hat zum Ziel, das fehlende Gen in den Zielzellen zu ersetzen. Nach der Therapie kommt es durch das nun Vorhandensein des entsprechenden Gens zur Aktivierung des retinalen Netzwerkes, wobei das Ausmaß des Therapieeffekts individuell unterschiedlich ist. Die Therapieeffekte – sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit – sind manchmal nur subtil und lokal auf die Behandlungsstelle beschränkt. An dieser Stelle ist ein Umdenken der Netzhautdiagnostik notwendig. Insbesondere die Funktionsdiagnostik, die man routinemäßig in der klinischen Diagnostik der Retinitis pigmentosa nutzt, wie zum Beispiel das kinetische Gesichtsfeld, kann die Therapieeffekte nicht gut aufzeigen. Nach einer lokalen Therapie der Photorezeptoren benötigt man Untersuchungen, die die unterschiedlichen Sehfunktionen abbilden: Sehschärfe, Kontrastsehen, Dunkeladaptation, um einige zu nennen. Außerdem ist es wichtig, die Effekte auf Zapfen und Stäbchen objektiv im definierten Areal der Netzhaut und separat voneinander untersuchen zu können. Darüber hinaus benötigt man Untersuchungen mit kleiner Test-Retest-Variabilität, um den individuellen Erfolg beurteilen zu können. Die Forschungsgruppe der Netzhautfunktionsdiagnostik in der Sprechstunde für Erbliche Netzhauterkrankungen beschäftigt sich mit der Entwicklung solcher Protokolle und Untersuchungsmethoden.

Zu den wichtigsten Untersuchungen nach der Gentherapie mit Voretigene neparvovec zählen Untersuchungen der Stäbchenfunktion wie die Dunkeladaptationschwelle mittels full-field stimulus threshold (FST) oder die dunkeladaptierte Perimetrie. Dazu ergänzend gehören Untersuchungen, die vor allem die Zapfenfunktion abbilden, wie zum Beispiel Sehschärfe und Kontrastsehen. Nicht vergessen darf man die Bildgebung mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT), Fundusfotographie und Fundusautofluoreszenz (FAF). Neue Methoden wie die chromatische Pupillenkampimetrie (CPC) können die lokale Funktion der Zapfen und Stäbchen objektiv und separat voneinander messen. Trotz aller objektiven Untersuchungen bleiben weiterhin auch die Beschreibungen des Sehens der behandelten Patienten aus dem Alltag sehr wichtig.



Bei der Gentherapie der Retinitis pigmentosa (eg. Voretigene neparvovec) benötigt man gezielte Untersuchungen, die den Therapieeffekt abbilden. Am wichtigsten ist die Dunkeladaptationschwelle gemessen mit FST (full-field stimulus threshold) oder dunkeladaptierten Perimetrie (DAC) sowie die Bildgebung einschließlich OCT (optische Kohärenztomographie) und FAF (Fundusautofluoreszenz). Subjektive Verbesserungen der Lebensqualität und neuartige Untersuchungen wie CPC (chromatische Pupillenkampimetrie) ergänzen die Wirksamkeitsmessung.

# KOMPLETTER GENETISCHER BEFUND IST VORAUSSETZUNG



Um das bi-allelische Vorliegen beider RPE65 Veränderungen nachzuweisen, ist es notwendig, die Trägerschaft der Eltern mit Hilfe einer Segregationsanalyse nachzuweisen.

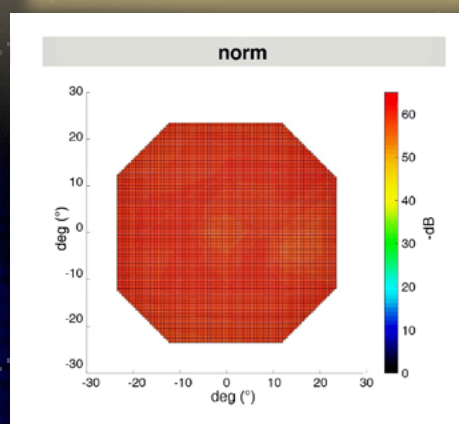
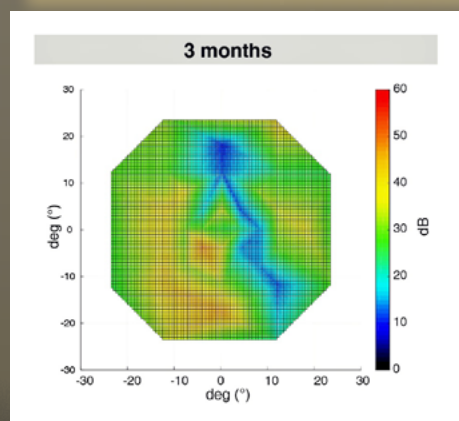
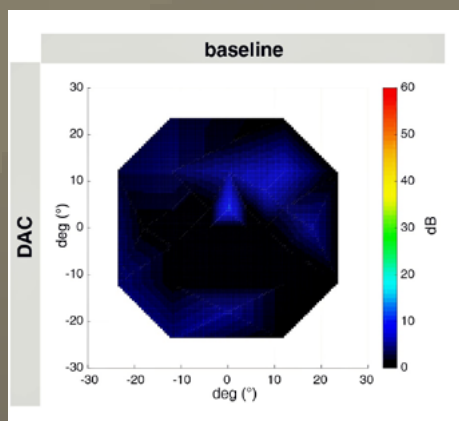
Voretigene neparovoc kann die fehlende Funktion des Gens RPE65 ersetzen. Aus diesem Grund ist die Gentherapie ausschließlich für Netzhautdystrophien zugelassen, die durch bi-allelische Veränderungen im RPE65 Gen verursacht sind. Dies bedeutet, dass der entsprechende Befund einer molekulargenetischen Analyse, der zwei pathogene oder wahrscheinlich pathogene RPE65 Mutationen aufdeckt, eine notwendige Voraussetzung für die Therapie, und in Deutschland für die Kostenübernahme durch die Kassen, ist. So sieht es auch die Stellungnahme von DOG, BVA und Retinologischer Gesellschaft (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016385/>). Der genetische Nachweis zweier RPE65 Mutationen ist aber

noch nicht alles. Es muss auch nachgewiesen werden, dass jeweils eine der Mutationen von einem Elternteil vererbt wurde, bzw. dass sie bi-allelisch vorliegen. Dann sind die Voraussetzungen für eine Therapie mit Voretigene neparovoc aus genetischer Sicht gegeben. Ebenfalls wäre eine zusätzliche, gleichzeitig vorliegende genetische Ursache einer Netzhautdystrophie, sgn. double-genotype, eine Kontraindikation für die Therapie. Darum ist es wichtig, bei Patienten vor der Behandlung eine breite genetische Diagnostik zu veranlassen, wie z.B. whole exome sequencing oder eine vollständige Genomsequenzierung, einschließlich der Segregationsanalyse beider Elternteile.

# WAS KANN VORETIGENE

# NEPARVOVEC (LUXTURNA™)

## BEWIRKEN?




Durch eine Behandlung mit Voretigene neparvovec wird Retinal für das Stäbchensehpigment erneuert. Dadurch können Stäbchen in der Netzhaut besser funktionieren und es kommt zu einem sogenannten „rod rescue“. Dies äußert sich bei den Patienten durch eine verbesserte Dunkeladaptation und bessere Netzhautempfindlichkeit vor allem im Dunkeln. Die Sehschärfe wird nur bei wenigen Patienten besser, allerdings profitiert das Kontrastsehen. Es ist bekannt, dass der Zeitpunkt der gentherapeutischen Behandlung eine wichtige Rolle spielt. Je später im Leben die Behandlung stattfindet, umso weiter fortgeschritten ist die Netzhautdegeneration und umso weniger Zielzellen kann man erreichen. Bei jungen Patienten und Kindern kann sich die Dunkeladaptationsendschwelle um mehr als 40 dB verbessern, sodass sie sich besser orientieren können und an Lebensqualität gewinnen.

Aber auch junge Erwachsene profitieren von der verbesserten dunkeladaptierten Lichtempfindlichkeit von etwa 20 dB. Im fortgeschrittenen Stadium – oft schon nach dem 30. Lebensjahr – sind deutlich kleinere Chancen auf eine Verbesserung vorhanden.


Die dunkeladaptierte Perimetrie zeigt die Veränderung in der dunkeladaptierten Netzhautempfindlichkeit gezielt im therapeutischen Areal.

Die dunkeladaptierte Perimetrie zeigt nach der Behandlung eine Verbesserung der dunkeladaptierten Netzhautempfindlichkeit im behandelten Areal von bis zu 45 dB (mittleres Bild). Das untere Bild stellt die dunkeladaptierte Lichtempfindlichkeit eines gesunden Auges dar (aus Stingl K et al. BJO 2021).





Durch diese lokale Zunahme an Netzhautempfindlichkeit im Dunkeln können Patienten in schwacher Beleuchtung Objekte besser erkennen, benötigen weniger Beleuchtung um Kontraste zu erkennen und seltener den Langstock für eine selbständige Orientierung. Schilderungen der Patienten legen nahe, dass die gewonnene Netzhautempfindlichkeit im Dunkeln und Kontrastwahrnehmung Lebensqualität bedeutet, obwohl sich die Sehschärfe an sich nach der Therapie nur wenig ändert. Eine Illustration stellt die Beschreibung der Mutter einer neunjährigen Patientin dar, die nach dem Eingriff fähig ist, im Pool Objekte auf dem Boden zu greifen, oder lange bis zur Dämmerung abends draußen mit Freunden zu spielen, was bis dahin nicht möglich war.



Die verbesserte Empfindlichkeit im Dunkeln hat viele Auswirkungen auf das Sehen im Alltag und eine Verbesserung der Lebensqualität. Eine Mutter beschreibt, dass die neunjährige Tochter nach dem Eingriff fähig ist, zum Beispiel im Pool Objekte auf dem Boden zu greifen, was bislang unmöglich war.

Neben der Genersatztherapie, die in ein vitrektomiertes Auge mit Hilfe von viralen Vektoren unter die Netzhaut verabreicht wird, gibt es weitere Ansätze der (RNA-) Gentherapie, bei der nicht das Gen an sich ersetzt wird. Bei bestimmten Genmutationen, wie zum Beispiel im Fall einer tiefen intronischen Mutation des Gens *CEP290*, oder im Fall des Exons 13 des Gens *USH2A* können sogenannte Antisense-Oligonukleotide als ein RNA Molekül die Mutation überlagern und dadurch die falsche Information verdecken. Antisense-Oligonukleotide sind kleine Partikel, die die Zellmembran durchdringen und deswegen keine adeno-assoziierten Viren als Träger benötigen. Auch muss die Applikation nicht subretinal erfolgen, sondern intravitreal. Diese Therapieansätze werden aktuell in verschiedenen Phasen von klinischen Studien an Patienten geprüft.

Nicht nur der Bereich der monogenetischen Netzhauterkrankungen, wie Retinitis pigmentosa, kann in der Zukunft von gentherapeutischen Ansätzen profitieren. Auch bei der altersbedingten Makuladegeneration laufen klinische Studien mit einem gentherapeutischen Ansatz. Es ist bekannt, dass entzündliche Faktoren bzw. eine Aktivierung des Komplementsystems zur Entstehung und dem Fortschritt der Netzhautatrophie beitragen. In klinischen Studien wird die Expression von Komplementfaktor mit Hilfe eines Transfers durch virale Vektoren beeinflusst. Dadurch könnte das Wachstum einer geographischen Atrophie verlangsamt werden.

## Aktuelle Interventionsstudien aus dem Bereich genetischer Therapien Augenklinik Tübingen:

Bringing Gene Supplementation Therapy for Inherited PDE6A- and CNGA3-associated Retinopathies into Clinical Practice: A joint Tübingen-München Project Acronym ([www.rd-cure.de](http://www.rd-cure.de))

Analyse der klinischen Untersuchungen von Patienten mit Netzhautdystrophien nach Behandlung mit Voretigene neparvovec (Luxturna™)

A Phase 2, randomized, concurrent-controlled study of AAV8-hCARp.hCNGB3 gene therapy for the treatment of achromatopsia associated with variants in the CNGB3 gene

ILLUMINATE: Double-Masked, Randomized, Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability and Systemic Exposure of QR-110 in Subjects with Leber's Congenital Amaurosis (LCA) due to c.2991+1655A>G Mutation (p.Cys998X) in the *CEP290* Gene (ClinicalTrials.gov NCT03140969)

BRIGHTEN: An open-label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Sepofarsen in Pediatric Subjects of Age 3 to <8 Years with Leber Congenital Amaurosis (LCA) due to c.2991+1655A>G Mutation (p.Cys998X) in the *CEP290* Gene

SIRIUS: A Double-Masked, Randomized, Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of QR-421a in Subjects with Retinitis Pigmentosa (RP) due to Mutations in Exon 13 of the *USH2A* Gene with Advanced Vision Loss

HORIZON: Phase II, open-label outcome-assessor masked, multicenter, randomized, controlled study to evaluate the safety and efficacy of two doses of GT005 administered as a single subretinal injection in subjects with geographic atrophy secondary to dry age-related macular degeneration

EXPLORE: Phase II, open-label outcome-assessor masked, multicenter, randomized study to evaluate the safety and efficacy of two doses of GT005 administered as a single subretinal injection in subjects with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration

SOLSTICE: Long-term safety and efficacy follow-up of BIIB111 for the treatment of choroideremia and BIIB112 for the treatment of X-linked retinitis pigmentosa.

# GENTHERAPIE

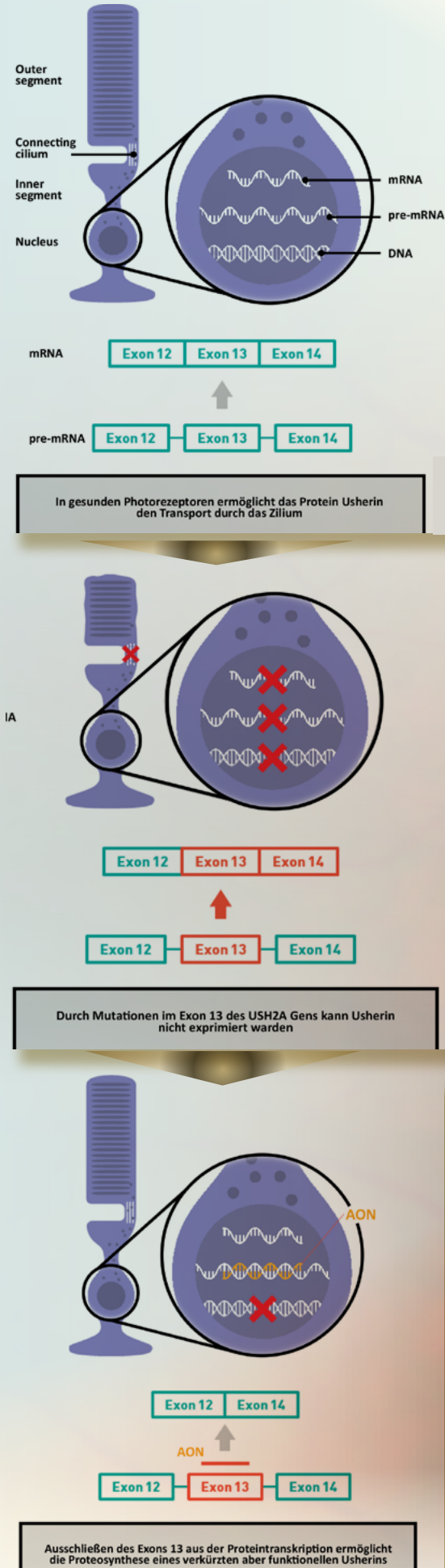
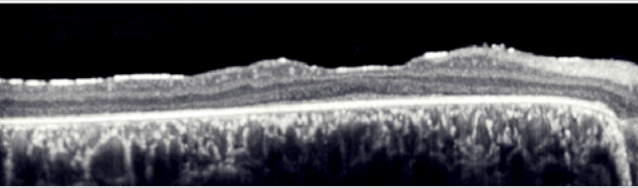


Illustration der Funktionsweise von Antisense-Oligonukleotiden. Das Beispiel stellt einen Ansatz von Ausschluss des Exons 13 im *USH2A* Gen, in dem die meisten *USH2A* Mutationen liegen. Durch das Verdecken der gesamten Exons 13 Information der prä-mRNA wird die Proteintranskription nicht gestoppt. Es kommt anstatt dessen zur Proteinsynthese eines kürzeren aber funktionellen Proteins Usherin (Quelle [www.proqr.com](http://www.proqr.com)).

# FALL

# des MONATS

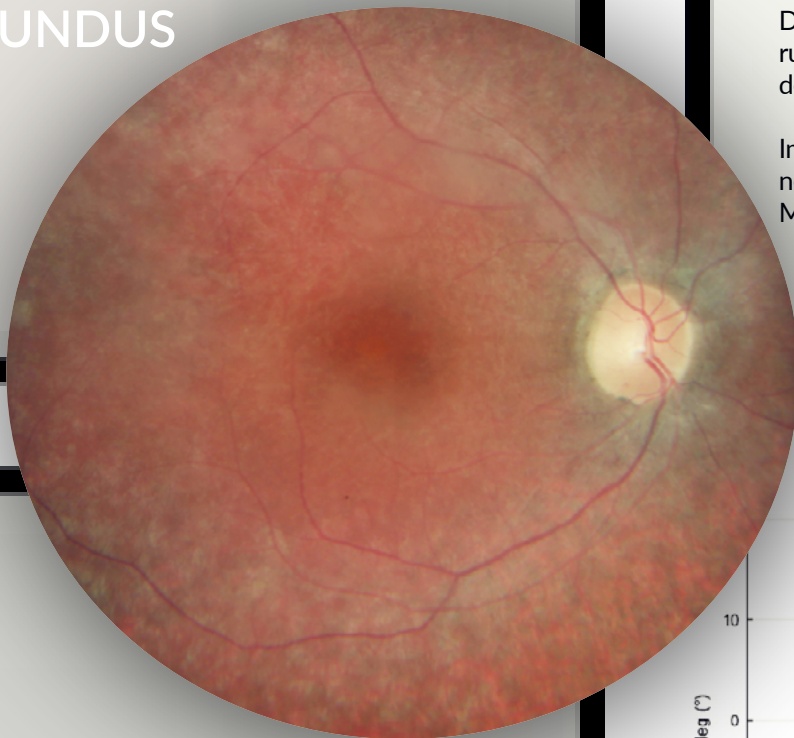
Wir stellen einen Fall einer 21-jährigen Patientin, welche seit ihrem dritten Lebensjahr in der Sprechstunde für Erbliche Netzhauterkrankungen der Augenklinik Tübingen bekannt ist, vor.



OCT

Die Patientin leidet an einer frühkindlichen Netzhautdystrophie durch zwei pathogene, bi-allelisch vorliegende Veränderungen im Gen RPE65. Im Alter von 21 Jahren war das Gesichtsfeld mit der Marke III4e nicht mehr messbar, mit der Marke V4e auf ca. 10 Grad konzentrisch verengt und die Sehschärfe betrug 0,125 und 0,16.

FUNDUS



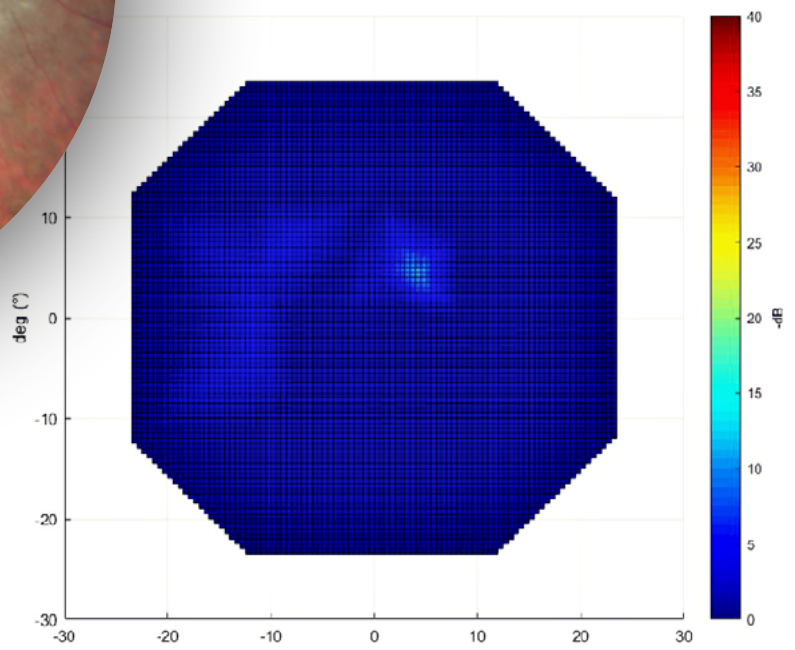
Die Kontrastwahrnehmung und das Sehen in der Dämmerung waren deutlich eingeschränkt. Die Patientin benutzte den Langstock zur Orientierung und Mobilität.

Im Alter von 21 Jahren wurde die Patientin mit Voretigene neparvovec zuerst am rechten Auge und im Abstand von 3 Monaten am linken Auge behandelt.

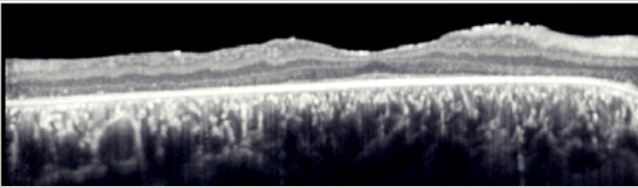
## Präoperativ

Sehschärfe: 0,125

Dunkeladaptation: 3,17 dB



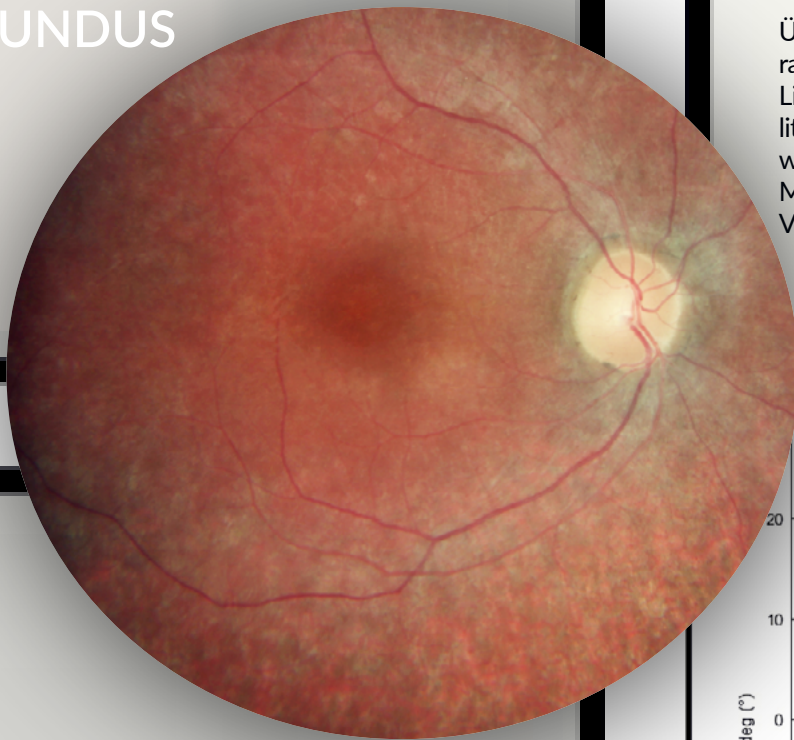
Bereits einen Monat nach dem Eingriff verbesserte sich die Dunkeladaptation deutlich, obwohl die Sehschärfe und die Gesichtsfeldgröße mit der Marke V4e nur geringe Änderungen zeigten. Die Zunahme der Dunkeladaptationsend-schwelle um ca. 20 dB bedeutete, dass die Patientin für die Erkennung 100-mal weniger Beleuchtung benötigt.



OCT

Gezielte Stäbchenuntersuchungen im behandelten Areal (dunkeladaptierte Perimetrie, s.Bild unten) zeigten den lokalen Gewinn der Stäbchenfunktion durch die Behandlung. Diese Verbesserung entsprach auch der Alltagsschilderung der Patientin: das Sehen ist heller und kontrastreicher geworden, Farben kräftiger. Weiterhin berichtete die Patientin, in mittelmäßig beleuchteten Räumlichkeiten weniger den Langstock nutzen zu müssen, sowie auch, dass sie seltener das Bedürfnis hat, das Licht anzuschalten.

FUNDUS

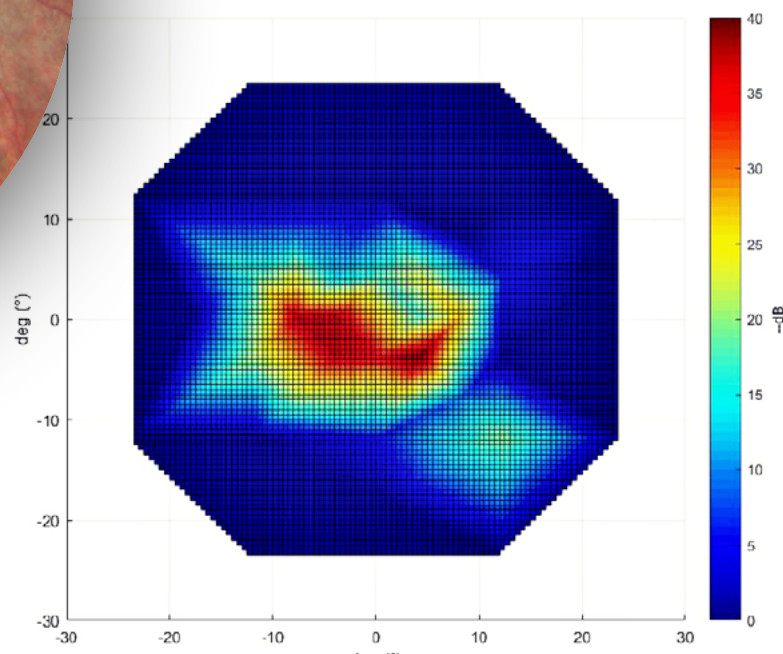


Über die Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren blieb der Therapieerfolg auf die Stäbchenfunktion und die gebesserte Lichtwahrnehmung, sowie auch die verbesserte Lebensqualität der Patientin, stabil. Der Therapieeffekt auf die Zapfen war gering. Die Sehschärfe sowie auch die foveale retinale Morphologie, blieben über den Beobachtungszeitraum ohne Veränderungen.

1 Monat

Sehschärfe: 0,125

Dunkeladaptation: -21,64 dB



# LITERATUR EMPFEHLUNG

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG); Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA); Retinologische Gesellschaft e. V. (RG). Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur therapeutischen Anwendung von voretigene neparvovec (Luxturna™) in der Augenheilkunde: Stand Januar 2019. *Ophthalmologe*. 2019 Jun;116(6):524-533. German. doi: 10.1007/s00347-019-0885-3.

Die Stellungnahme der Fachgesellschaften beschreibt die in Deutschland aktuell geltenden Voraussetzungen für die Behandlung mit Voretigene neparvovec. Bei einem Kostenübernahmeantrag an die Krankenkassen müssen folgende Voraussetzungen vorliegen: Vorliegen einer Netzhautdystrophie, die durch bi-allelische Veränderungen des Gens *RPE65* bedingt ist, Verfügbarkeit von Zielgewebe nachgewiesen durch das hochauflösende OCT und eine messbare Sehfunktion (wie z.B. Sehschärfe oder Gesichtsfeld).

Publikation online abrufen unter:

[https://www.dog.org/wp-content/uploads/2019/03/Luxturna-Stellungnahme-19\\_02\\_22.pdf](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2019/03/Luxturna-Stellungnahme-19_02_22.pdf)

Stingl K, Kempf M, Bartz-Schmidt KU, Dimopoulos S, Reichel F, Jung R, Kelbsch C, Kohl S, Kortüm FC, Nasser F, Peters T, Wilhelm B, Wissinger B, Wozar F, Zrenner E, Fischer MD, Stingl K. Spatial and temporal resolution of the photoreceptors rescue dynamics after treatment with voretigene neparvovec. *Br J Ophthalmol*. 2022 Jun;106(6):831-838. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318286.

Die Ergebnisse aus dem ersten Jahr der Erfahrungen mit Voretigene neparvovec in Tübingen wurden vor kurzem veröffentlicht und legen nahe, dass je nach Krankheitsbild korrekt ausgewählte Untersuchungsmethoden den Therapieerfolg besser zeigen können. Neue Protokolle, die lokale Veränderungen der Zapfen- und Stäbchenfunktion objektiv nach einer solchen Gentherapie messen können, werden dargestellt.

Publikation online abrufen unter:

<https://bjophthalmol.com/content/106/6/831>

# AKTUELLE KLINISCHE STUDIEN

## Geographische Atrophie bei tAMD – Gyroscope

Explore: CFI-Gentherapie bei extrafovealer geographischer Atrophie bei Patienten mit einer bestimmten Variante im CFI (Komplementfaktor I) Gen

- Alter > 55 Jahre
- Beidseitige GA; beidseits keine CNV in Vorgeschichte
- Visus mind. 0,063 im Studienauge
- GA Fläche 1,25 bis 17,5 mm<sup>2</sup> im Studienauge (anhand Autofluoreszenz-Bildern)

HORIZON: CFI-Gentherapie bei extrafovealer geographischer Atrophie mit anderen Genvarianten

- Alter > 55 Jahre
- Beidseitige GA; beidseits keine CNV in Vorgeschichte
- Visus mind. 0,063 am Studienauge
- GA Fläche 1,25 bis 17,5 mm<sup>2</sup> im Studienauge (anhand Autofluoreszenz-Bildern)

## Geographische Atrophie bei tAMD – ALEXION

Sicherheit und Wirksamkeit von Komplementfaktor-D Hemmer Danicopan (orale Medikation) über einen Zeitraum von 2 Jahren.

- Extrafoveale geographische Atrophie bei tAMD an mind. einem Auge von 0,5 – 17,76mm<sup>2</sup>
- Visus 0,025 - 1,0
- Alter: ab 70. Lebensjahr (demnächst bereits ab 60. Lebensjahr)
- bisher keine IVOM-Therapie am Studienauge

Geographische Atrophie bei tAMD (foveal) – PRIMAvera (PIXIUM) Subretinaler Chip und kombiniertes Brillensystem zur Wiederherstellung eines basalen zentralen Visus bei GA im späten Erkrankungsstadium

- Foveale GA > 4.5 mm<sup>2</sup>, beidseits keine CNV in Vorgeschichte
- Geografische Atrophie auch am Partnerauge
- Visus im Studienauge zu Studienbeginn ≤ 0,063

## nAMD – COAST

Bestimmung der Wirksamkeit von intravitrealem OPT-302 (VEGF-Inhibitor) in Kombination mit Aflibercept (Eylea)

- aktive subfoveale oder juxtafoveale CNV mit fovealer Beteiligung sekundär zur nAMD
- keine Behandlung einer nAMD oder CNV in der Vorgeschichte am Studienauge
- Visus zwischen 0,03 und 0,16 (25 – 60 Buchstaben ETDRS) am Studienauge

## nAMD – Velodrome

Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab (Lucentis) über ein Port-delivery-System, welches alle 36 bzw. 24 Wochen wieder befüllt wird.

- Alter: >50 Jahre
- Erstdiagnose der nAMD innerhalb von 9 Monaten vor dem Screening Termin und erfolgreiches Ansprechen auf eine begonnene IVOM Therapie
- Visus: 0,1 oder besser

Cystoides Makulaödem nach Zentralvenenverschluss – CoRaLA Wirksamkeitsvergleich von intravitrealem Lucentis und Lucentis + gezielter Laserkoagulation bei Makulaödem nach Zentralvenenverschluss

- therapiebedürftiges Makulaödem im Rahmen eines Zentralvenenverschlusses mit einer Visusminderung auf 0,05 bis 0,8
- unvorbehandelter Zentralvenenverschluss nicht älter als 6 Monate

## Trockenes Auge – Vita Dry

Beobachtungsstudie der Therapie mit Vita – Pos® Augensalbe bei trockenem Auge über 4 Wochen

- beidseits moderat trockene Augen
- keine Verwendung von Augensalben oder therapeutischen Augentropfen wie Ciclosporin A (außer Tränenersatzmitteln)

## Myopie – Dopavision

Sicherheit und Wirksamkeit von Blaulichtstimulation zur Myopie-Hemmung bei Kindern und Jugendlichen

- Alter 6-14 Jahre
- Myopie unter -0,75 bis -5,0 dpt; Zunahme um mind. -0,25dpt/Jahr
- nur therapienaive Myopie-Patienten

## Uveitis anterior – Tarsier

Wirksamkeit von TRS01 AT im Vergleich zu Prednisolonacetat AT

- Patienten mit aktiver nicht-infektiöser anteriorer Uveitis mit oder ohne uveitischem Sekundärglaukom
- Alter: 18-70 Jahre
- Patienten ohne Behandlung der Uveitis oder unter stabiler medizinischer Therapie vor der Screeninguntersuchung oder bei akuten Beschwerden unter maximal 6 Tropfen kortisonhaltigen AT einschließbar
- Visus am Partnerauge ≥0,4

## Retinitis Pigmentosa – TES

Wirkung einer transkornealen Elektrostimulation bei Retinitis Pigmentosa über einen 3-Jahreszeitraum

- Erwachsene RP Patienten bis 80 J.
- Visus 0,1 bis 0,8 in beiden Augen, bei Visus 1,0 Gesichtsfeld ausfälle im kinetischen Gesichtsfeld erforderlich

## Ausblick über kommende Studien

### Geographische Atrophie bei tAMD - IONIS

Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Komplementfaktor-B Hemmer IONIS-FB-LRX als subkutane Injektion

- GA Größe: 1,9-17 mm<sup>2</sup> am Studienauge
- Visus: 0,1 oder besser
- ≥ 40kg Körpergewicht und BMI <40kg/m<sup>2</sup>

### Endokrine Orbitopathie – Horizon-TED

Wirksamkeit von Teprotumumab-Infusionen (=IGF-1R-Antikörper) bei Thyroid-Eye-Disease (TED)

- Erstdiagnose der TED innerhalb von 7 Jahren vor Studieneinschluss
- Alter: 18-80 Jahre
- Patienten mit Euthyrose oder Schilddrüsenwerte maximal 50% ober- oder unterhalb des Normbereichs
- Proptosis von ≥3 mm gegenüber dem Ausgangswert (vor der Diagnose der TED) oder im Vergleich zum Normwert

### Morbus Stargardt – Belite Bio

Wirksamkeit von Tinarebant (RBP4-Antagonist) bei oraler Einnahme

- Alter: 12-18 Jahre (inklusive)
- Klinisch diagnostizierte STGD1 mit mind. einer identifizierten Mutation im ABCA4-Gen
- Gesamtgröße der atrophischen Läsion innerhalb von 3 Papillendurchmessern und größer als 0,05mm<sup>2</sup>
- Visus: 0,1 oder besser am Studienauge

**Kontaktieren Sie uns:**

STZ eyetrial am Department für Augenheilkunde

Aktuelles studienärztliches Team: Helen Pan, Nora Fischer

Email: studien.augenklinik@med.uni-tuebingen.de

Tefefon: 07071-29 87435 | Fax: 07071-29 5021

# FORT-UND WEITERBILDUNGEN

05.-07.10.2022

FUN-Kurs

09.11.2022

Augenärztlicher Abend

14.01.2023

Aulhorn-Symposium

19.- 20.01.2023

ERG Kurs / Elektrophysiologie-Kurs

10.-11.03.2023

B-W AV Jahrestagung in Stuttgart

31.03-01.04.2023

Uveitis-Kurs

10.05.2023

Augenärztlicher Abend

20.09.2023

Augenärztlicher Abend

15.11.2023

Augenärztlicher Abend

**Aufgrund der aktuellen Lage kann es bei den angekündigten Veranstaltungen zu Änderungen kommen, bitte beachten Sie die Hinweise auf der Veranstaltungshomepage.**

\* Mit Ihrer Anmeldung stimmen Sie zu, dass Ihre Daten klinikumsintern für organisatorische Abläufe verwendet werden, so für die Erstellung von Teilnehmerlisten, der Teilnahmebescheinigung und der eventuellen Zusendung der Teilnahmebescheinigung per Post. Ihre Daten werden an die Landesärztekammer Baden-Württemberg weitergegeben und zudem gemäß der Dokumentationspflicht klinikumsintern gespeichert. Für die klinikumsinterne Speicherung gelten die Datenschutzrichtlinien des UKT ([www.medizin.uni-tuebingen.de](http://www.medizin.uni-tuebingen.de)). Sie haben jederzeit die Möglichkeit der Speicherung und Weitergabe Ihrer Daten zu widersprechen. Dies ist dem Veranstalter schriftlich mitzuteilen.

# PROGRAMM

09.00 – 09.30

Eröffnung, Einleitung, Grußworte, Dizzy Krisch, Vibraphon

09.30 – 09.50

Elfriede Aulhorn als Schrittmacherin der Funktionsdiagnostik | F. Tonagel, Tübingen

09.50 – 10.10

Der Traum vom objektiven Gesichtsfeld | B. Wilhelm, Tübingen

10.10 – 10.30

Der Flimmertest nach Aulhorn – Digitale Renaissance und ihre klinische Anwendung in der Neuroophthalmologie | C. Kelbsch, Tübingen

10.30 – 11.00 Pause

11.00 – 11.20

Gute Fahrt ...: Der Einfluss von Elfriede Aulhorn auf die Verkehrsophthalmologie | U. Schiefer, Aalen

11.20 – 11.40

Warum Frau Aulhorn beim Kontrastverhältnis so "krumme" Zahlen gewählt hat | M. Bach, Freiburg

11.40 – 12.30

Elfriede Aulhorn - das zeitlose Vorbild | M. Rohrbach, Tübingen

12.30 – 12.45 Dizzy Krisch, Vibraphon

12.45 – 13.30 Mittagspause

13.30 – 13.50

Sehschärfe mehrdimensional: Der VACAL-Test | E. Zrenner, Tübingen

13.50 – 14.10

Schlecht sehen - was nun? Von der Aulhorn'schen Idee bis zu ihrer heutigen Anwendung | S. Trauzettel-Klosinski, Tübingen

14.10 – 14.30

Myopie verhindern? | W. Lagrèze, Freiburg

14.30 – 14.50

Sehen Frauen anders? K. Landau, Zürich

14.50 – 15.10 Dizzy Krisch, Vibraphon

15.10 – 15.40 Pause

15.40 – 16.20

Neuroophthalmologie interdisziplinär: Beispiel Meningeome | H. Wilhelm, J. Honegger, F. Paulsen, Tübingen

16.20 – 16.40

Perimetrie & Epilepsie | L. Neumayr, Garmisch-Partenkirchen

16.40 – 17.00 Schlussworte, Dizzy Krisch, Vibraphon



# AULHORN SYMPOSIUM

14.01.2023 | 09.00 – 17.00 Uhr

**Pathophysiologie des Sehens und Neuroophthalmologie**

**Samstag, 14.01.2023 in der Universitäts-Augenklinik Tübingen**

**Hörsaal Elfriede-Aulhorn-Straße 7**

**Anmeldungen: [elisabeth.nestler@med.uni-tuebingen.de](mailto:elisabeth.nestler@med.uni-tuebingen.de)**

> **Weitere Informationen**

\* Mit Ihrer Anmeldung stimmen Sie zu, dass Ihre Daten klinikumsintern für organisatorische Abläufe verwendet werden, so für die Erstellung von Teilnehmerlisten, der Teilnahmebescheinigung und der eventuellen Zusendung der Teilnahmebescheinigung per Post. Ihre Daten werden an die Landesärztekammer Baden-Württemberg weitergegeben und zudem gemäß der Dokumentationspflicht klinikumsintern gespeichert. Für die klinikumsinterne Speicherung gelten die Datenschutzrichtlinien des UKT ([www.medizin.uni-tuebingen.de](http://www.medizin.uni-tuebingen.de)). Sie haben jederzeit die Möglichkeit der Speicherung und Weitergabe Ihrer Daten zu widersprechen. Dies ist dem Veranstalter schriftlich mitzuteilen.





Department für Augenheilkunde | Universitäts-Augenklinik Tübingen  
Redaktion: Angelika Hunder, MA | Prof. Dr. K.U. Bartz-Schmidt