Kliniken der Stadt Köln
Krankenhaus Merheim
Augenklinik
Direktor: Prof. Dr. med. N. Schrage

Therapie der Netzhautdegenerationen und der Altersbedingten Makuladegeneration – kommt die gemeinsame Therapie?

Prof. Dr. N. Schrage

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Degeneration der Netzhaut

- Absterben von Fotorezeptoren
- Degeneration des nachgeschalteten neuronalen Apparates
- Funktionsverlust

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Ursachen von Netzhautdegenerationen

- Genetische Fehlregulationen führen zu toxischen Stoffwechselprodukten
- Stoffwechselfehler führen zu mangelnder Elimination von Metaboliten
- Mechanische Belastung der Netzhaut führt zu Stoffwechselfehlern
- Unter Belichtung – Giftung der Stoffwechselprodukte
- Degeneration von Rezeptoren

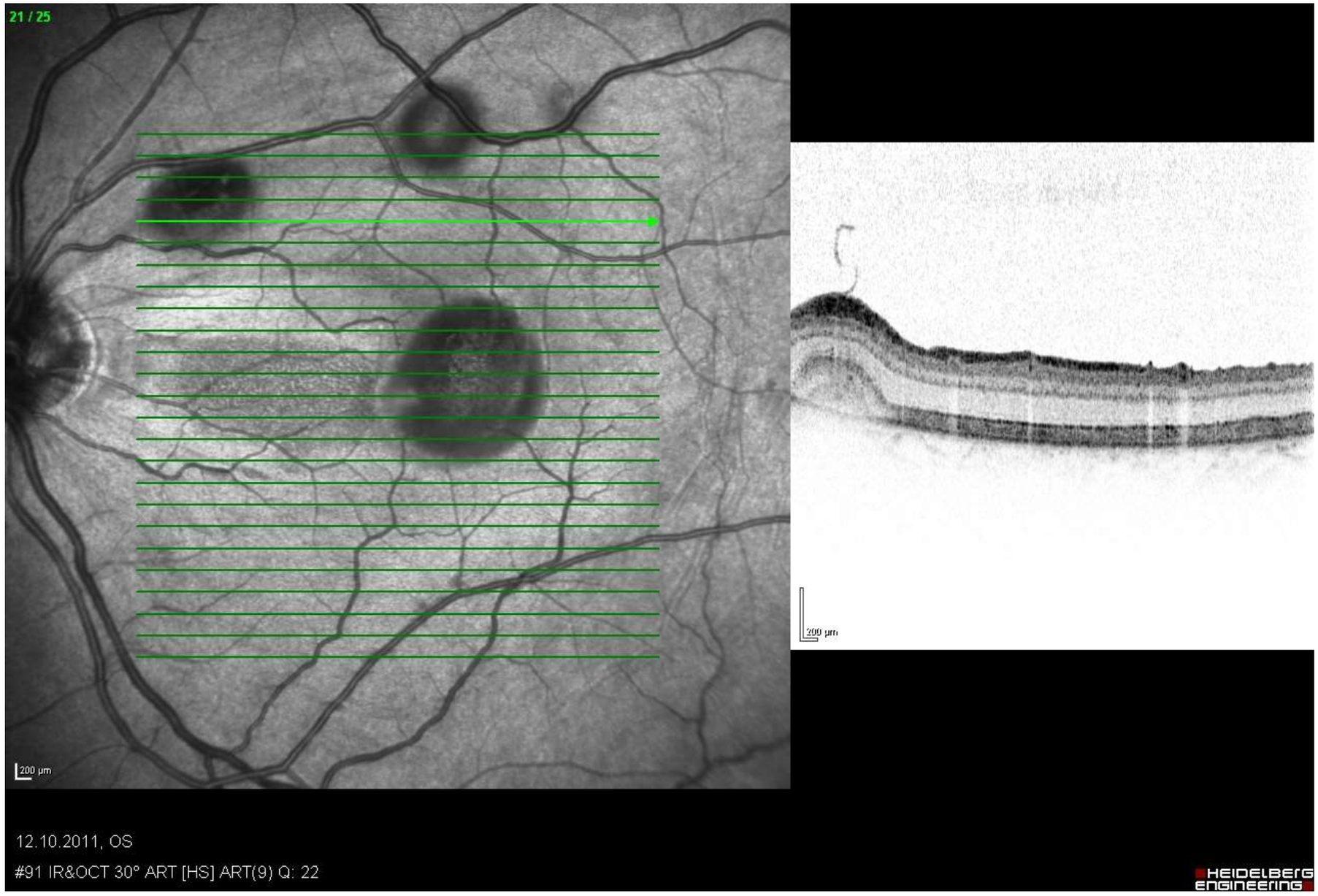
Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Strategien

- Vermeidung von genetisch determinierten Stoffwechselfehlern (Genreparatur)
- Vermeidung von Eliminiationshindernissen
- Vermeidung von mechanischer Belastung
- Vermeidung von Giftung durch spezifischen Lichtschutz

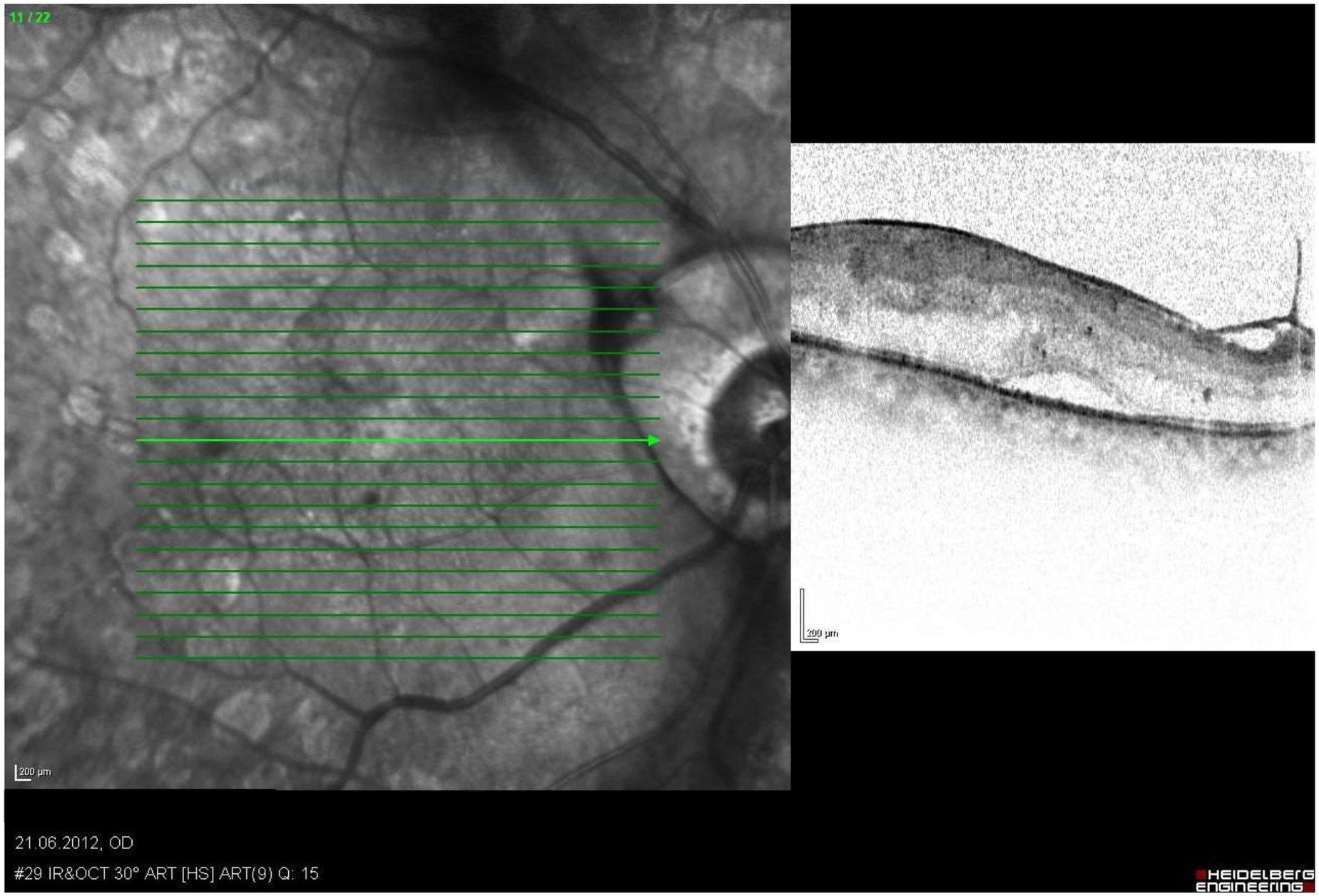
Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Beispiele
Drusen-PED bei fokaler Traktion



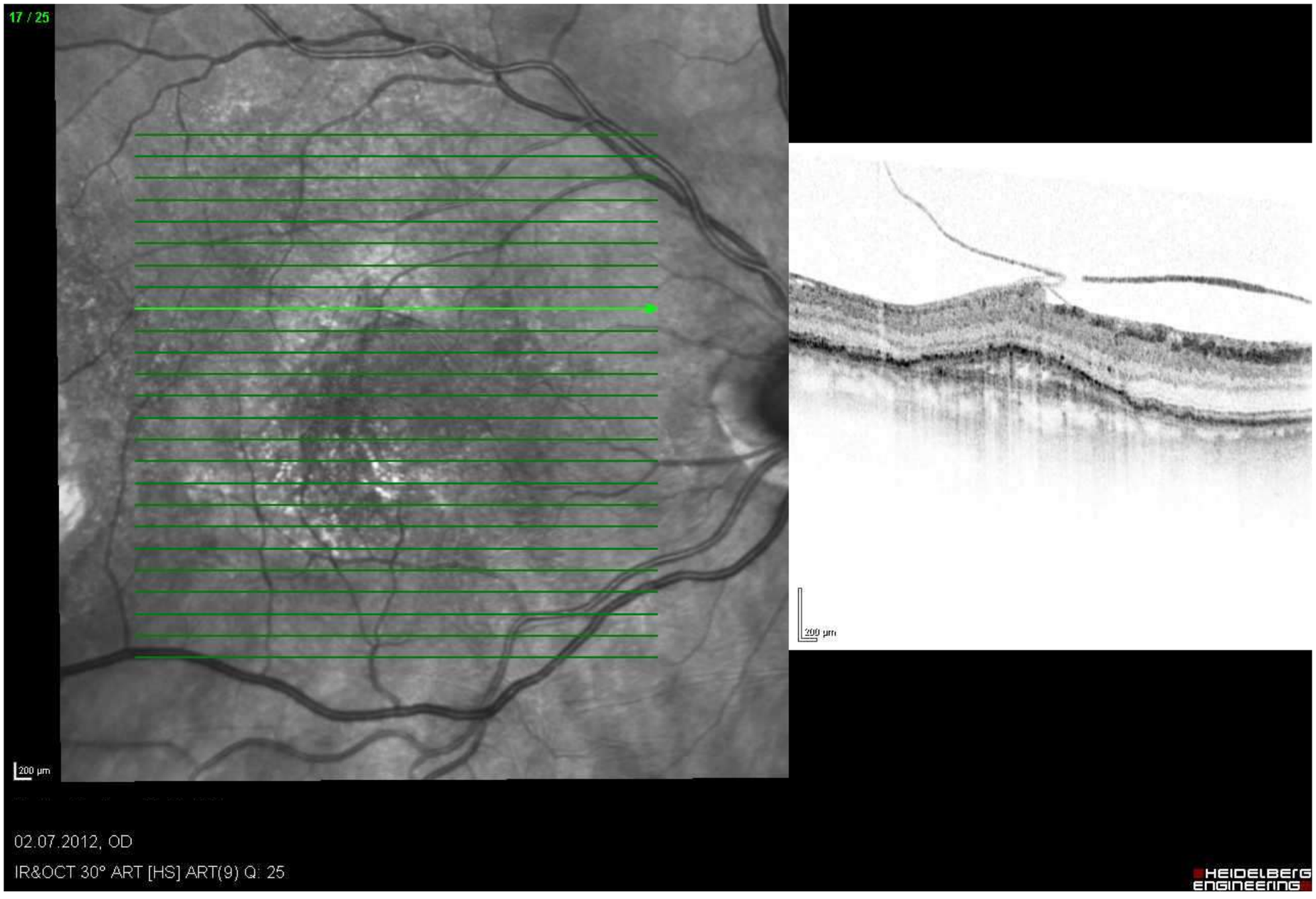
Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Beispiele
subretinale Flüssigkeit bei Traktion



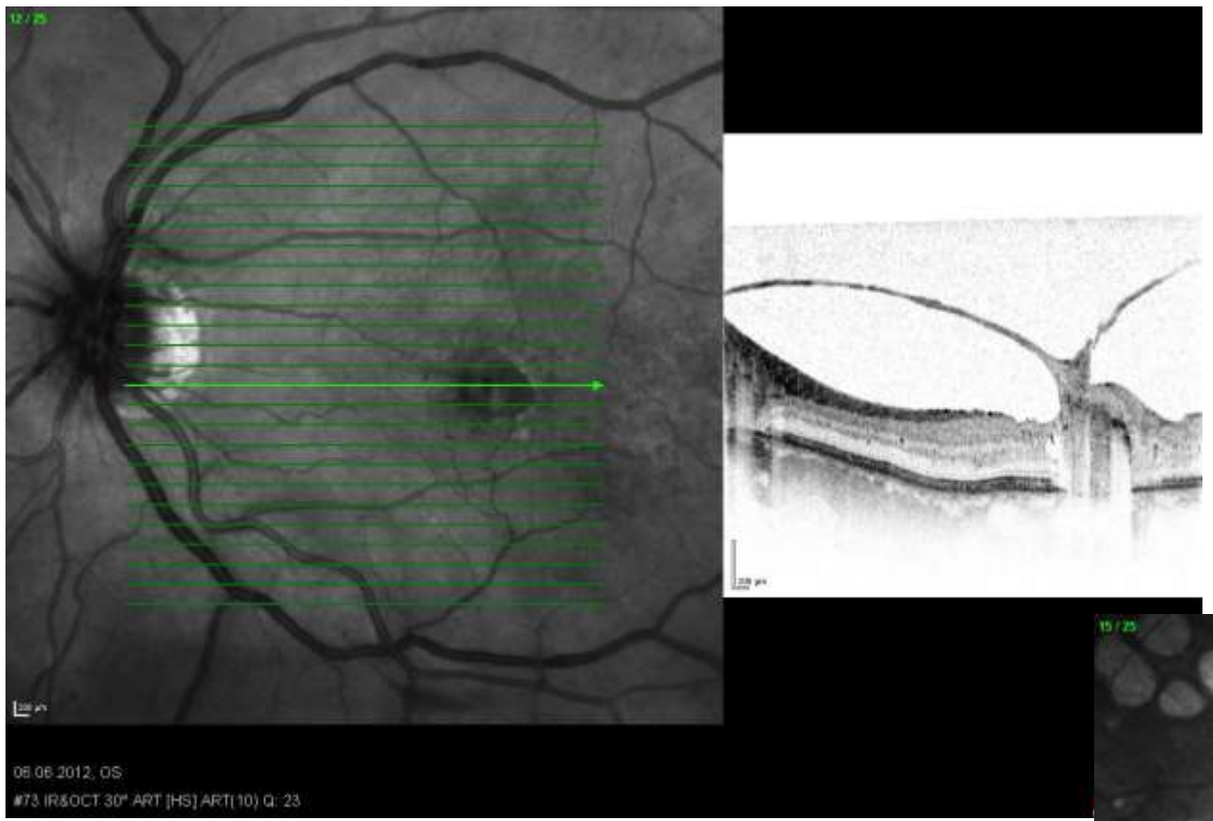
Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

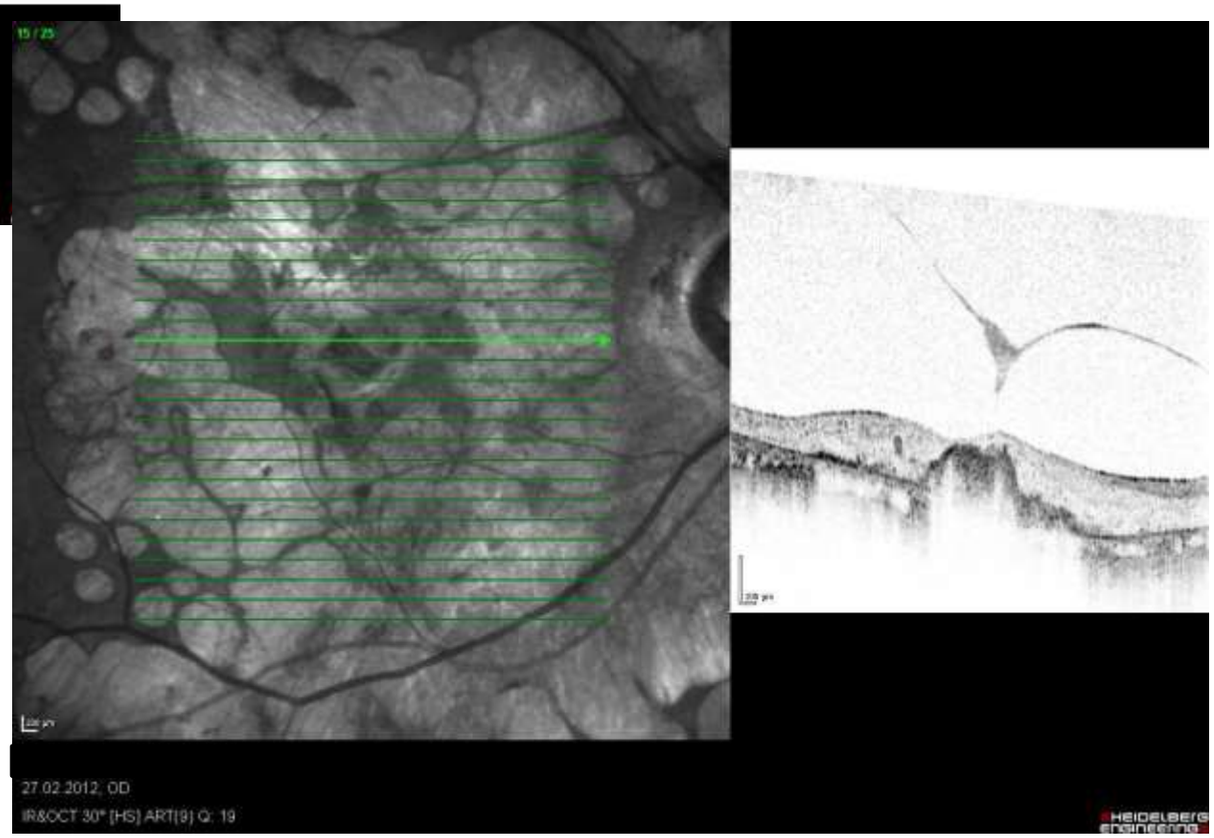
Beispiele
PED bei Traktion



Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

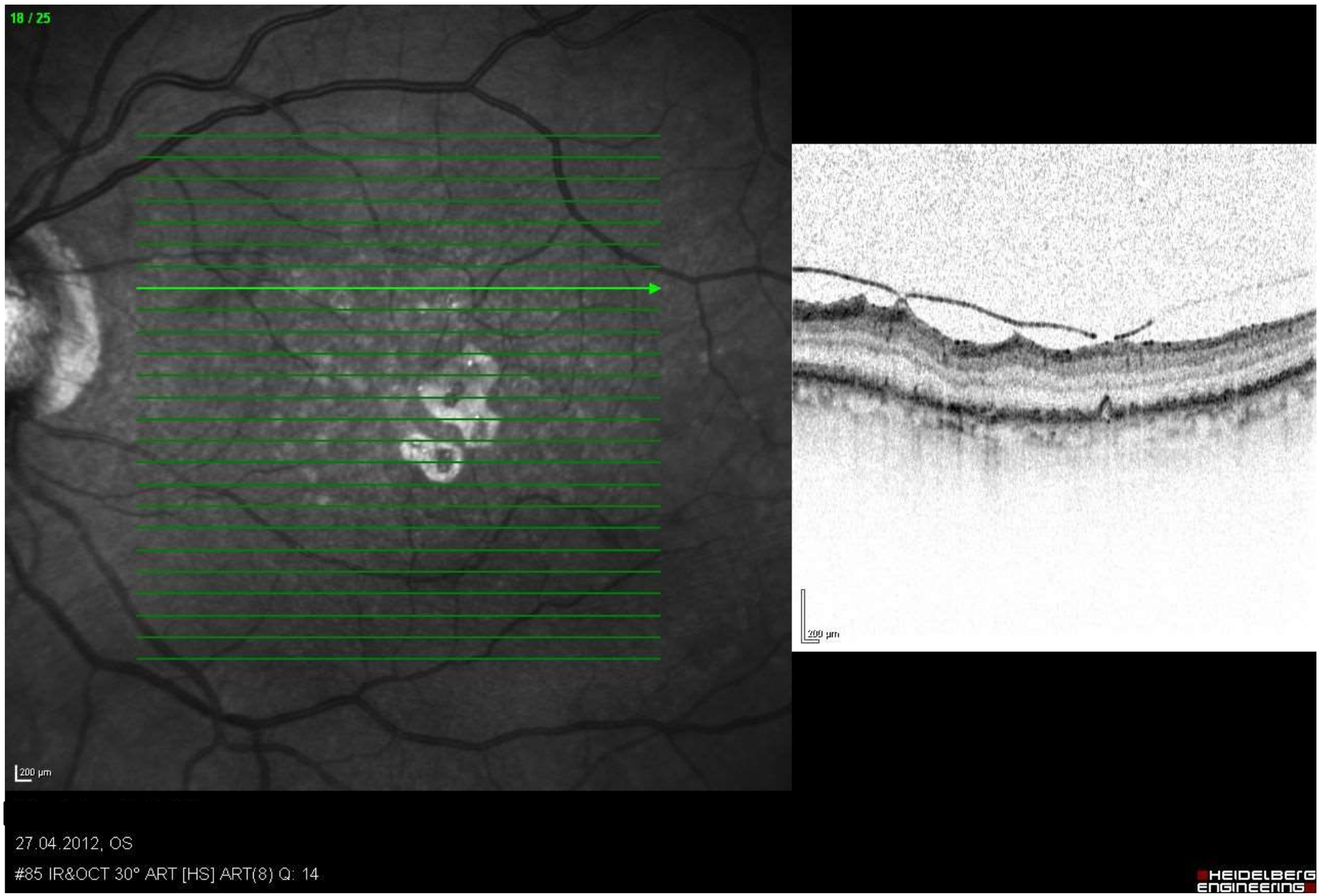
Beispiele
PED bei Myopie und Traktion





Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Beispiele
trockene AMD mit Drusen an Traktionen



Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Degenerative Netzhauterkrankungen

genetisch

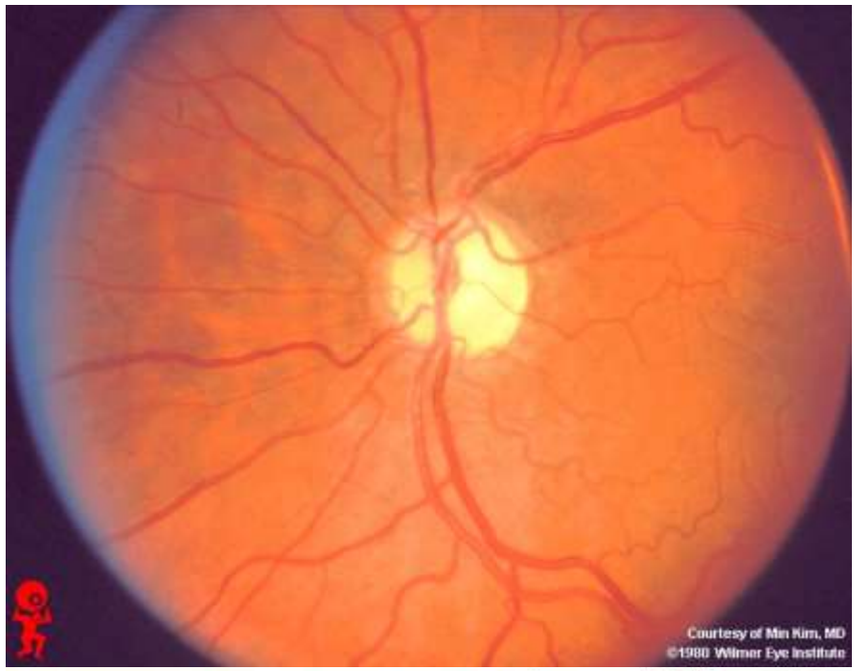
- Retinitis pigmentosa
- Opticusatrophien (Lebersche)
- Arophia gyrata
- Morbus Stargardt
  - und viele andere

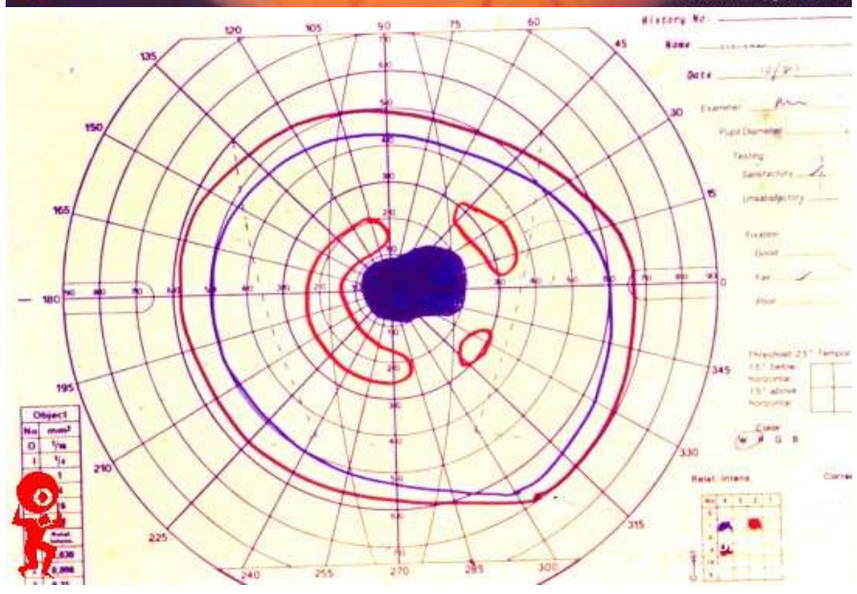
erworben

- diabetische Retinopathie
- Altersbedingte Makuladegeneration

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Lebersche kongentiale Optikusatrophie





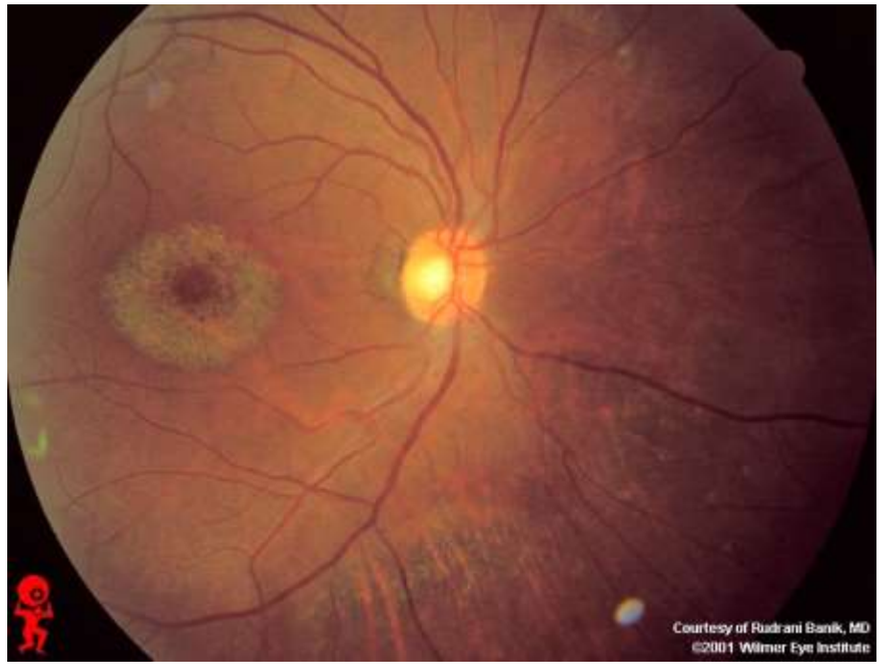
- meist junge Männer
- meist beidseitig in kurzem Abstand
- Zwischenstadien mit Papillenschwellung
- Endvisus unter 0,05

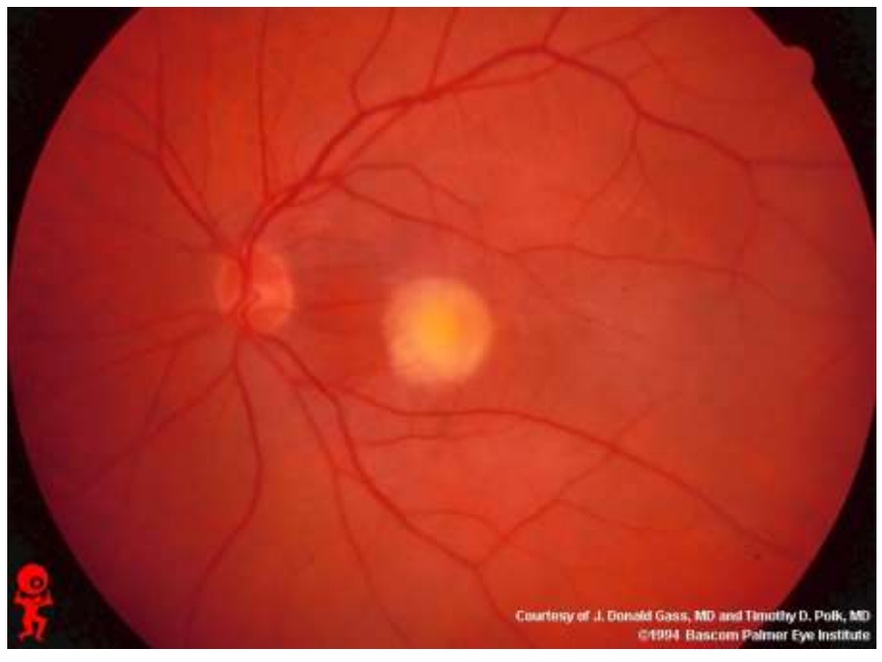
- derzeit erste Hinweise auf Therapie (Uni Tübingen)
- Diät: Vitamin B12-reich
- Verzicht auf blausäurehaltige Nahrungsmittel
- Rauch- und Alkoholverzicht

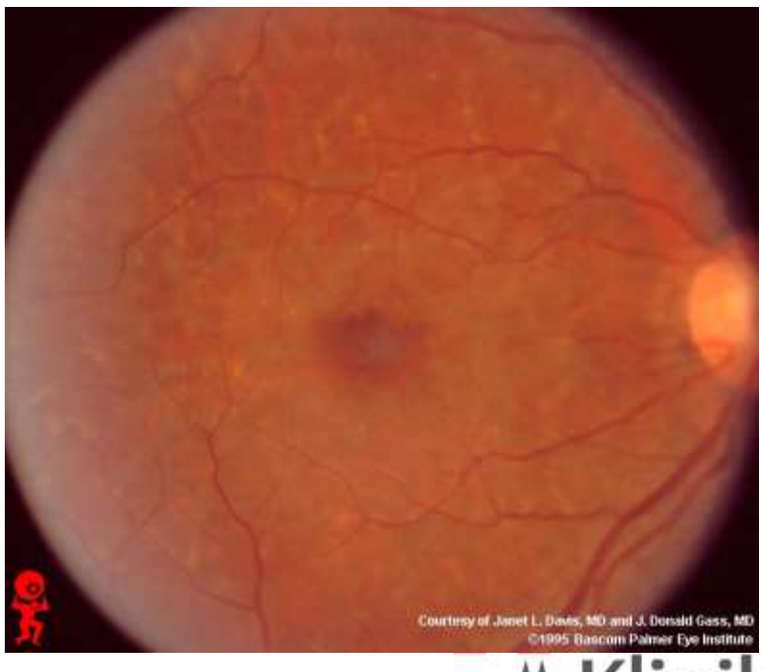
- LHON Gen (mt DNS 11778)
- mitochondriale Vererbung!!!
- Therapie derzeit in der Frühphase (Idebenone)

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Juvenile Makuladystrophien

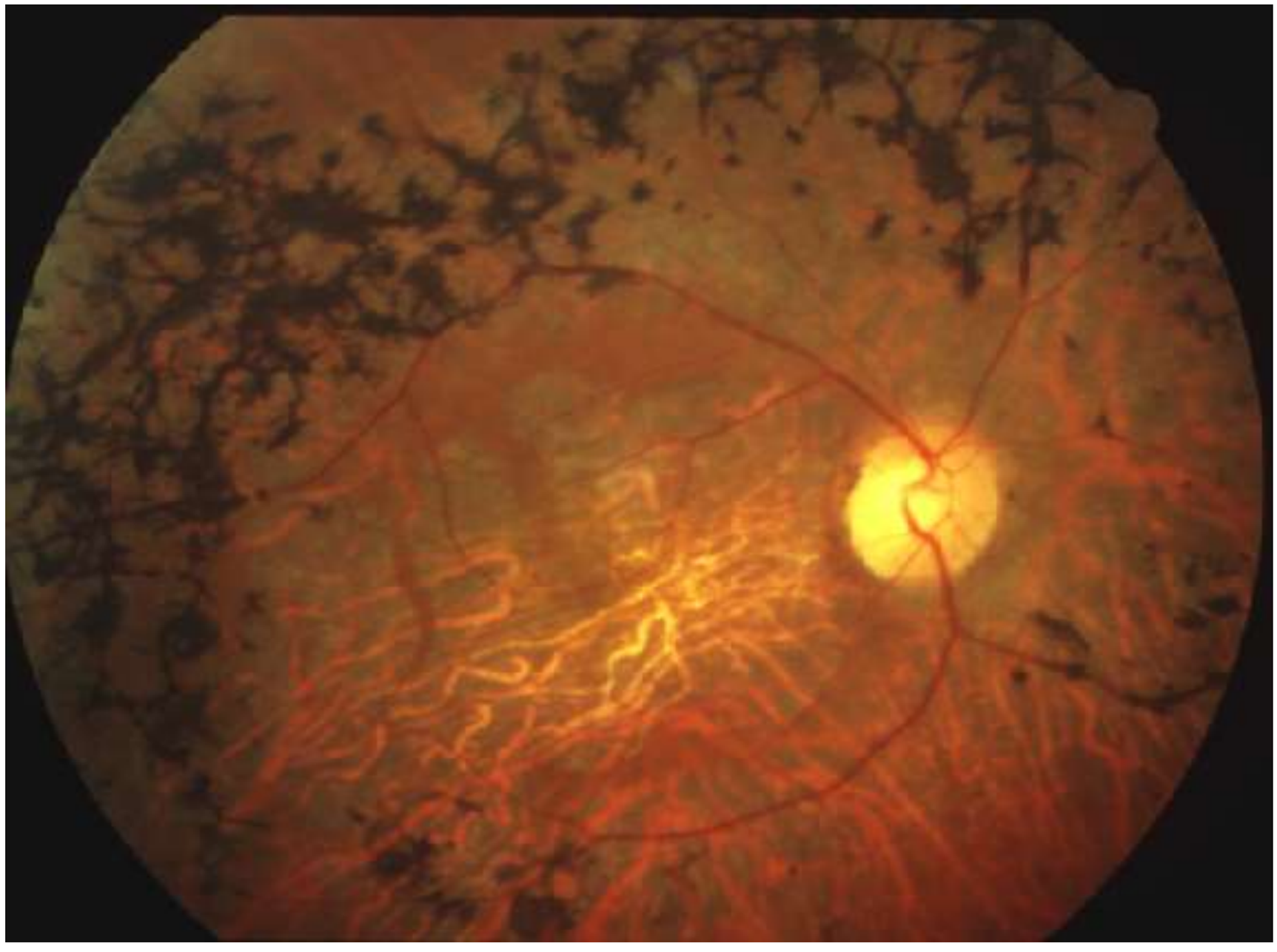






Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

10 - 20.000 blinde Retinitis Pigmentosa-Patienten in Deutschland



Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Gesichtsfeldverlust bei RP

20/20

20/20

20/20

20/20

20/40

FC

Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Betroffene Systeme und Anzahl der gefundenen Gendefekte

Allein 77 verschiedene Gene bei RP und verwandten Erkrankungen betroffen

Modelle erblicher Netzhautdegenerationen bei der Maus
aus Mathias W. Seeliger
Medizinische Genetik Bd. 15 Jahr: 2003 Seiten:138-145

Systemerkrankungen mit Netzhautbeteiligung

Humane Erkrankung	Omim	Betroffenes Protein	Art	Bezeichnung der
Retinolmangel-Syndrom	180250	Serim -Retinol-bindendes Protein sRBP	knockout	Rbp
Okulärer Albinismus	300500	OA1 Protein	x-chromosaler Erbgang knock	Oa1
Chorioideremie	300390	Rab Escort Protein1 (REP-1)	Chimäre	Rep-1
Chorioideremie	603868	Ras-associated protein 27 (Rab27)	transgene Maus	mehrere Linien
Atrophia gyrata	258870	Ornithin Aminotransferase	transgene Maus	Oat
Neuronale Zeriod Lipofuszinosen	204200	CLN3	knockout	Cln3
Progressiv Epilepsy w ith retardatin EPMR	600143	CLN8	natürliches Modell	mnd (motor neuro
Usher Syndrom Typ I	276903	B: Myosin VIIa	natürliches Modell	shaker
Usher Syndrom Typ I	601067	D Cadherin 23 otocadherin	natürliches Modell	w alzer mice
Usher Syndrom Typ I	602083	F: protocadherin 15	natürliches Modell	ames w alzer
Usher Syndrom Typ I	606943	G: SANS Gen	natürliches Modell	Jackson shaker m
Muskeldystrophie Typ Duchene	310200	Dystrophin	natürliches Modell	mdx
Waardenbergsyndrom IIA	193510	Microphthalmia associated transcription factor MITF	natürliches Modell	mi-vit (vitiligo)
Papillorenal Syndrome	120330	PAX2 dependent	natürliches Modell	Krd
Norrie Krankheit	310600	Norrie disease protein NDP	knockout	Ndp

Aderhaut Sub-RPE-Matrix

Sorsby-sche Fundusdystrophie	136900	Tissue inhibitor Metalloproteinase 3 TIMP 3	knockin	Timp3-KI

Retinales Pigmentepithel (RPE)

Fundus albipunctatus	136880	Retinol Dehydrogenase (RDH5)	knockout	11-cis-RoDH
Fundus albipunctatus bis RP	180090	Retinaldehyde-binding protein 1(RLBP1,CRALBP)	knockout	Rlbp1
Lebersche congenitale Amaurose	204100	LCA2, RPE65	knockout	Rpe65
Retinitis pigmentosa	600342	Retinal-G-Protein Couplet Receptor (RGR)	knockout	Rgr

Photorezeptoren

Lebersche congenitale Amaurose LCA	604210	CRB1 Drosophila crumbs Hormolog	knockout	Crb1
Lebersche congenitale Amaurose LCA	600179	LCA1, CORD6, Guanylatzyklase (GC-E, retGC1)	knockout	GC-E
Lebersche congenitale Amaurose LCA	602225	LCA3, adCRD2, RP-Cone-rod homeo box containing gene (CRX)	knockout	Crx
Lebersche congenitale Amaurose LCA	605446	LCA6, Retinitis pigmentosa GTP-Ase regulator-interacting protein (RPGRIP1)	knockout	Rpgrip1
Retinitis pigmentosa autosomal rezessiv	604705	mer tyrosin kinase protooncogene (MERTK)	knockout	Mer
Retinitis pigmentosa autosomal rezessiv	180380	Rhodopsin (Stäbchen Opsine)	knockout	Rho
Retinitis pigmentosa autosomal rezessiv	180872	Stäbchen cGMP-PDE (Phosphodiesterase-ß-Untereinheit	natürliches Modell	rd, rd1
Retinitis pigmentosa autosomal rezessiv	180873	Stäbchen cGMP-PDE (Phosphodiesterase-y-Untereinheit	natürliches Modell	Pdeg
Retinitis pigmentosa autosomal dominant	180380	Rhodopsin Mutanten (P23, V20G, P27L, P34S, ...	transgene Maus	mehrere Linien
Retinitis pigmentosa autosomal dominant	179605	Peripherin Mutanten P216L, S231A, L185P, rds-307)	transgene Maus	mehrere Linien
Retinitis pigmentosa autosomal dominant	180100	RP1: oxygen regulated photoreceptor protein ORP1	knockout	Rp1
Retinitis pigmentosa autosomal dominant	162080	Neural retinal leucine zipper NRL	knockout	nrl
Retinitis pigmentosa x-chromosomal rezessiv	300389	Retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR)	knockout	rpgr
kongenitale stationäre Nachtblindheit (Nougaret Typ (CSN	139330	Transduzin Stäbchen, Guanin nucleotide bindingprotein (GNAT1)	knockout	Tr-alpha
Morbus Oguchi Typ 1	181031	S-Antigen Arrestin (Stäbchen)	knockout	Sag
Morbus Oguchi Typ 2	180381	Rhodopsin-Kinase (RK, RhoK Grk1)	knockout	Rhok
Variabel (Rp bis Morbus Stargardt	179605	Peripherin	natürliches Modell	rds rd2
Morbus Stargardt (STGD1) Fundus Flavimaculatus	248200	ATP-binding cassette transporter ABCR Rim Protein (RMP)	knockout	Abcr
Achromatopsie ACHM2	216900	CNG Kanal der Zapfen alpha Untereinheit	knockout	Cnga3

Innere Netzhaut

komplette kongenitale stationäre Nachtblindheit (CSNB1)	310500	Nyctalopin (Produkt des NYX Genes)	x-chromosomales natürliches M	nob (no-b-w ave)
inkomplette kongenitale stationäre Nachtblindheit (CSNB2	300071	L-type voltage dependent calcium channel (CACNA1F	knockout	CNS-ß2
X-chromosomale juvenile Retinoschisis (XIRS)	312700	Retinoschisin	x-chromosomale knockout	Rs1h

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Genreparatur

Subretinales Spritzen von intakten RNA- Plasmiden, welche die entsprechenden Stoffwechselwege enthalten, führen zur Heilung von Retinitis Pigmentosa bei Mäusen und Ratten.

Mol Ther. 2016 Mar;24(3):556-63. doi: 10.1038/mt.2015.220. Epub 2015 Dec 15.In Vivo CRISPR/Cas9 Gene Editing Corrects Retinal Dystrophy in the S334ter-3 Rat Model of Autosomal Dominant Retinitis Pigmentosa.Bakondi B1, Lv W1,2, Lu B1, Jones MK1, Tsai Y1, Kim KJ1, Levy R1, Akhtar AA1, Breunig JJ1, Svendsen CN1, Wang S1.

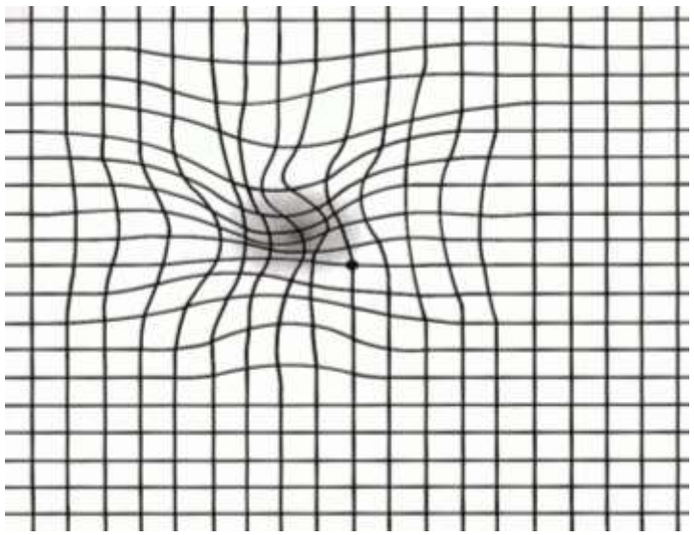
Klinische Zukunftsmusik

In der Frühphase einer Erkrankung:

1. Vitrektomie (minimalinvasiv 25 – 28 G)
2. Entlastung vitreo-retinaler Traktionen
3. Subretinale Injektion der entsprechenden Reparaturgene
4. Lichtschutz

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

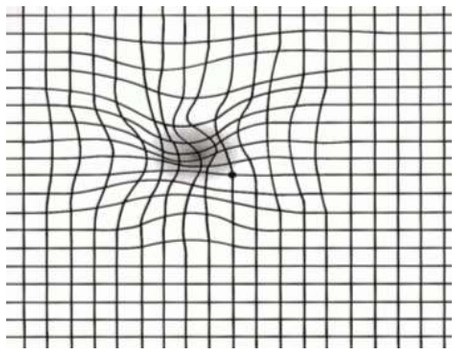
Hauptsymptom der AMD: grauer Fleck im Zentrum des Sehens



Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

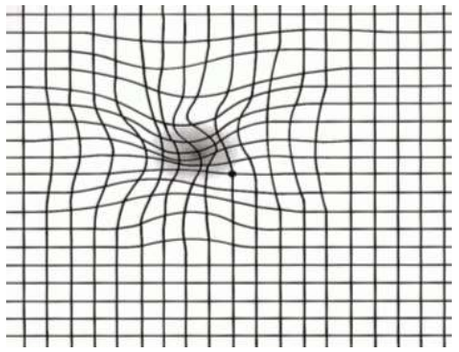
AMD



- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Was bedeutet „AMD“?



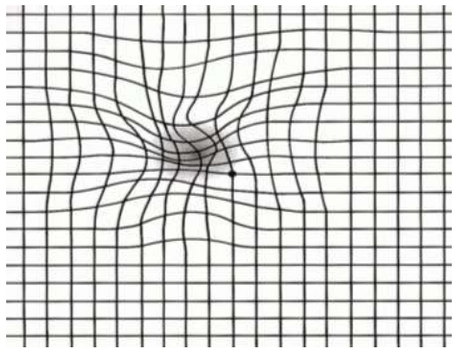
AMD =

Altersbedingte Makula-Degeneration =

Erkrankung der Netzhautmitte im Alter

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

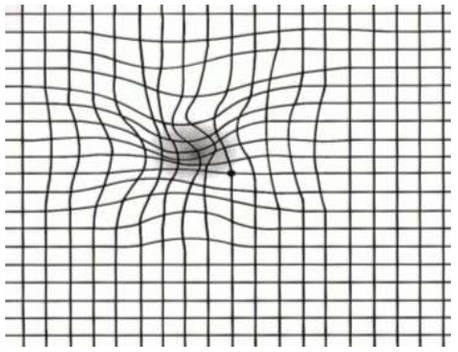
AMD - Fakten

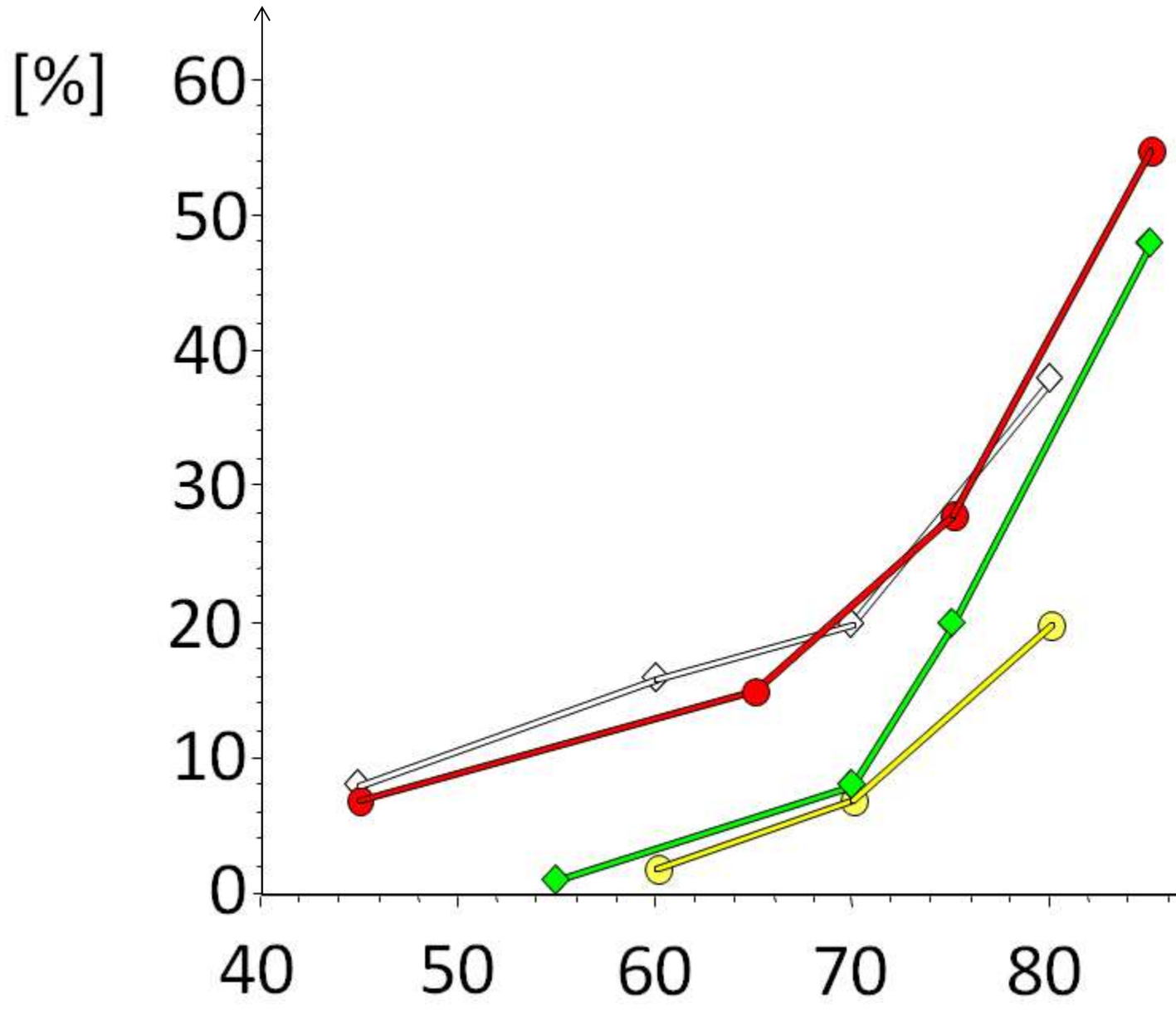


- Ca. 30 Millionen Menschen leiden an einer AMD.
- Die AMD ist die häufigste Erblindungsursache in der westlichen Welt.

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD – Risikofaktor Alter

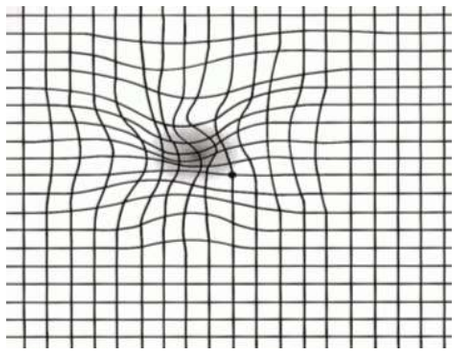




Das Risiko, an AMD zu erkranken, steigt im Alter stark an.

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

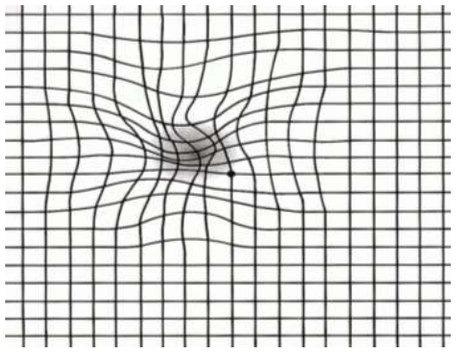
AMD

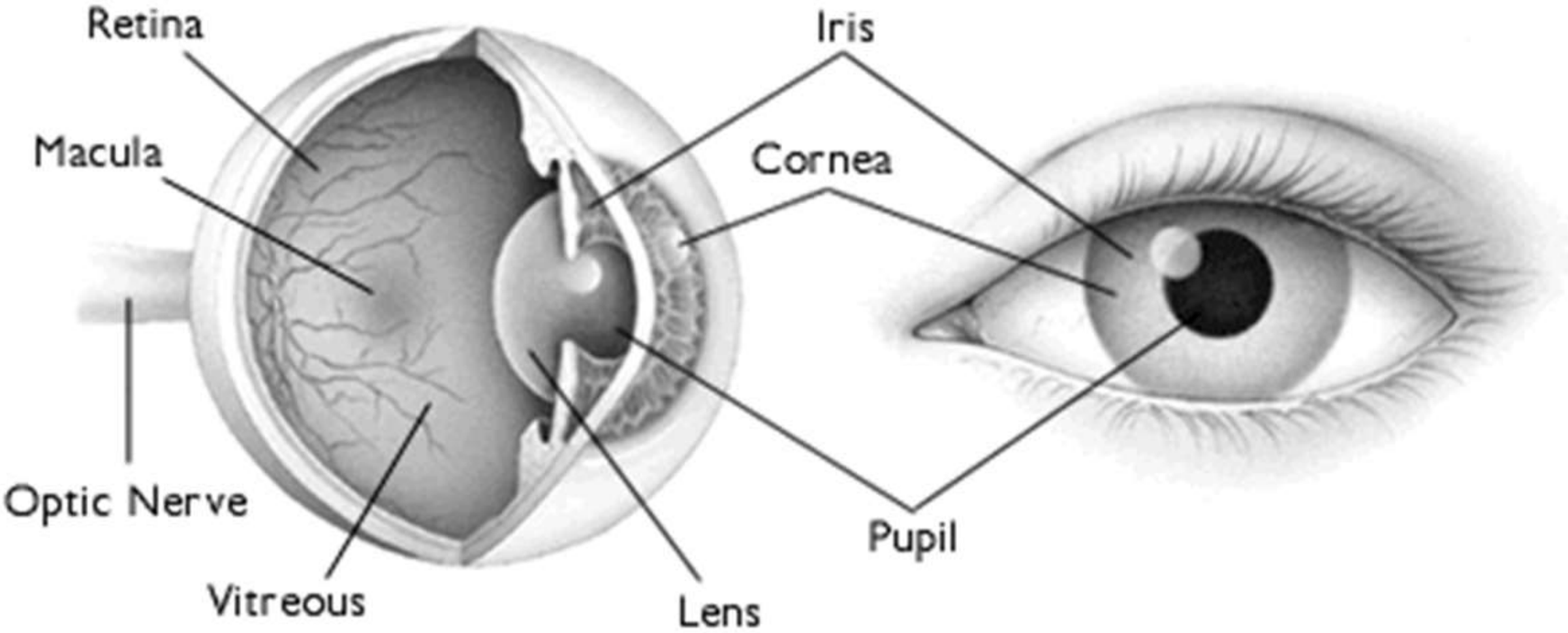


- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

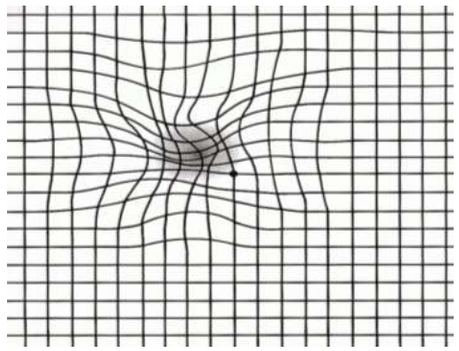
AMD

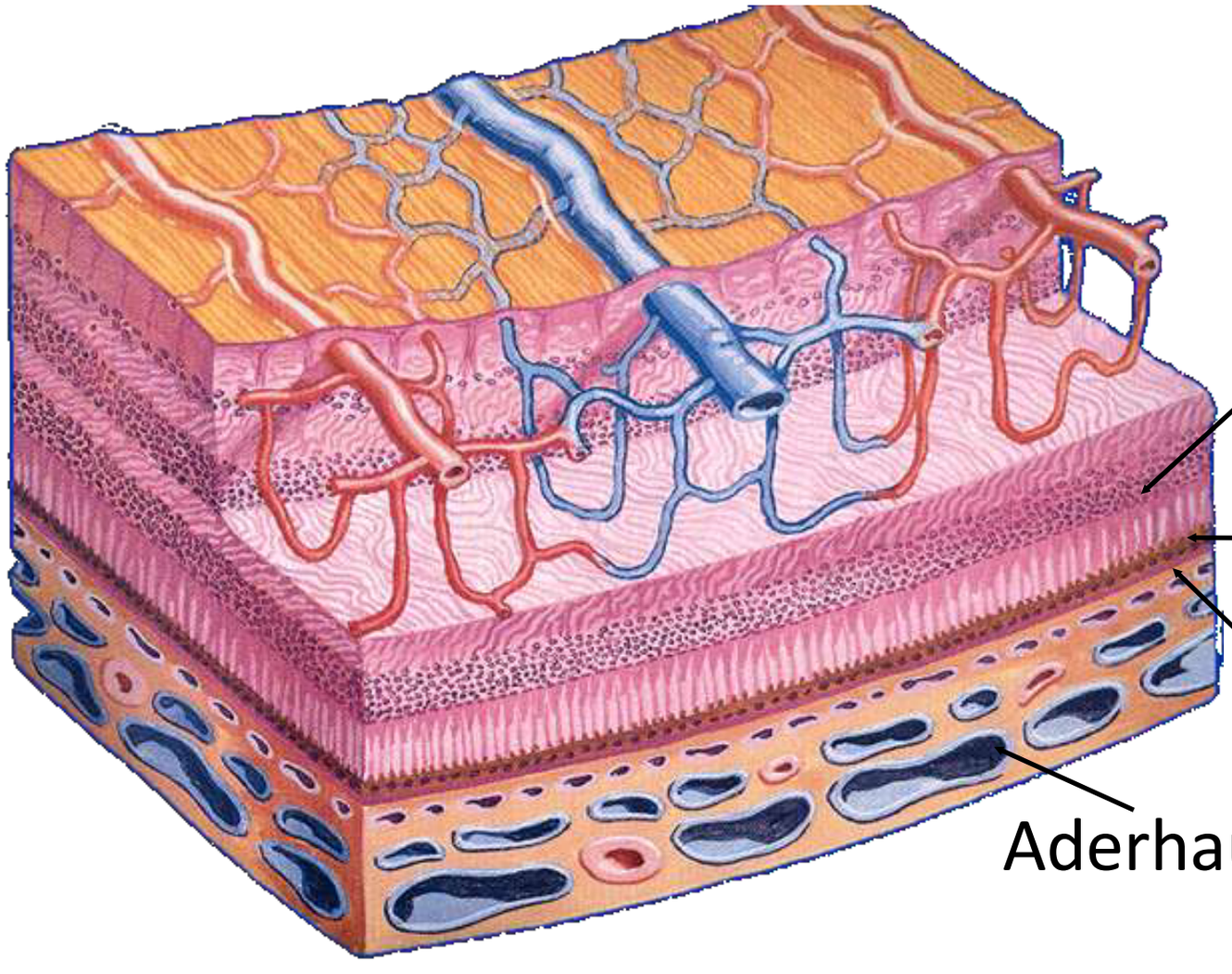




Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD – betroffene Strukturen





Lichtempfindliche Zellen
Fotorezeptoren

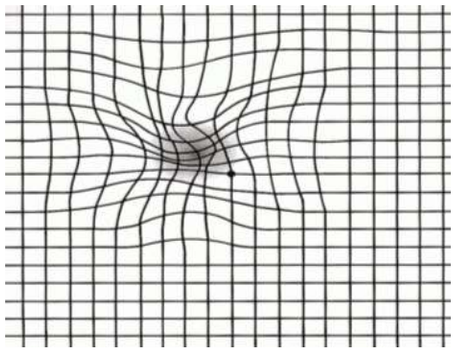
Pigmentzellen RPE

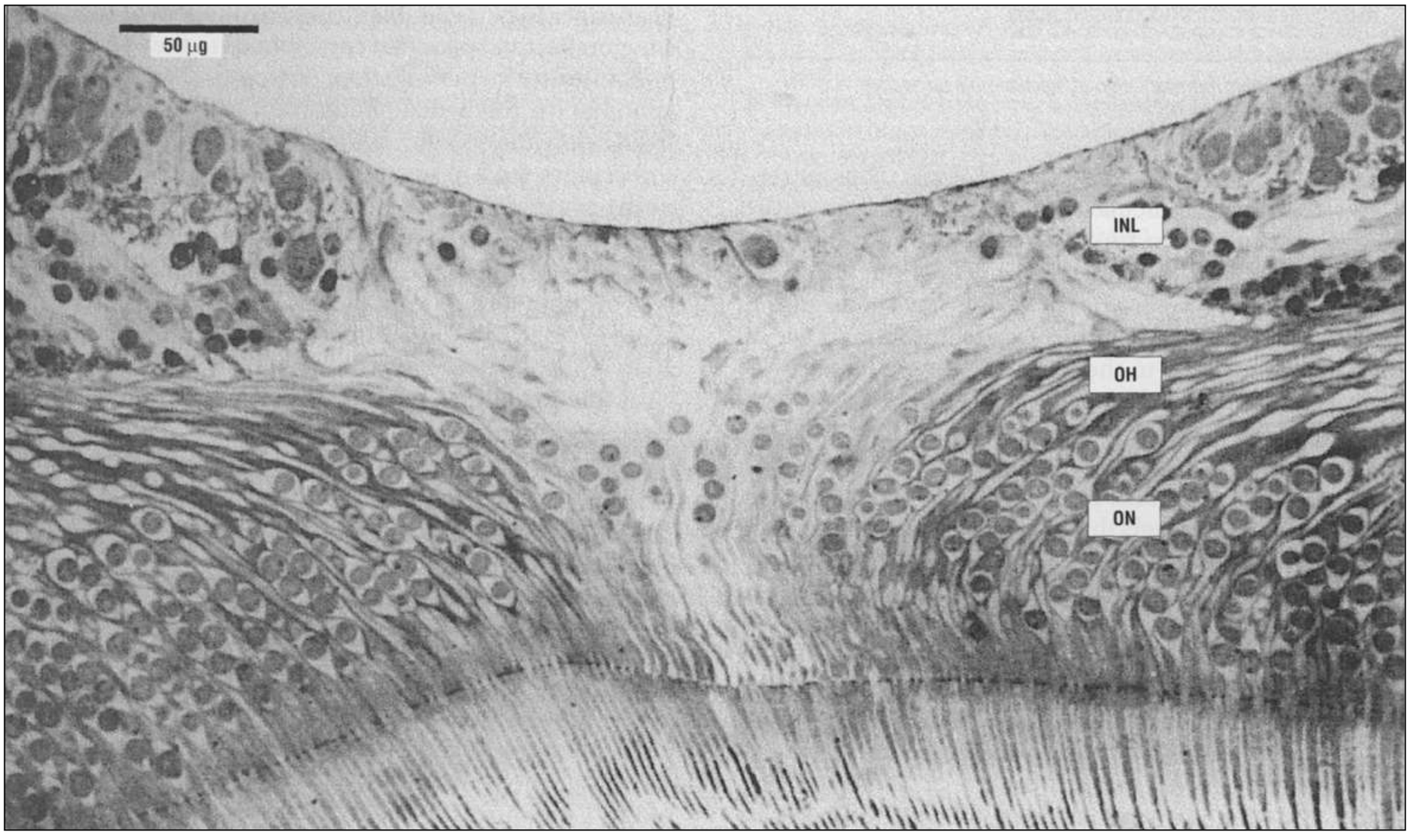
Bruchsche Membran

Aderhaut Choroidea

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD – Querschnitt Makula

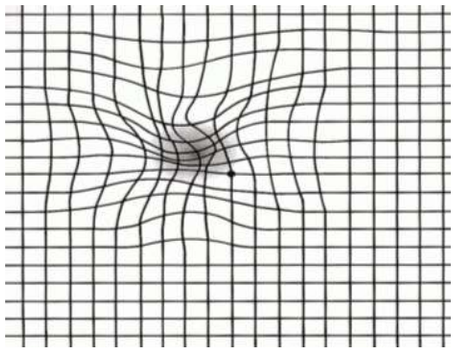


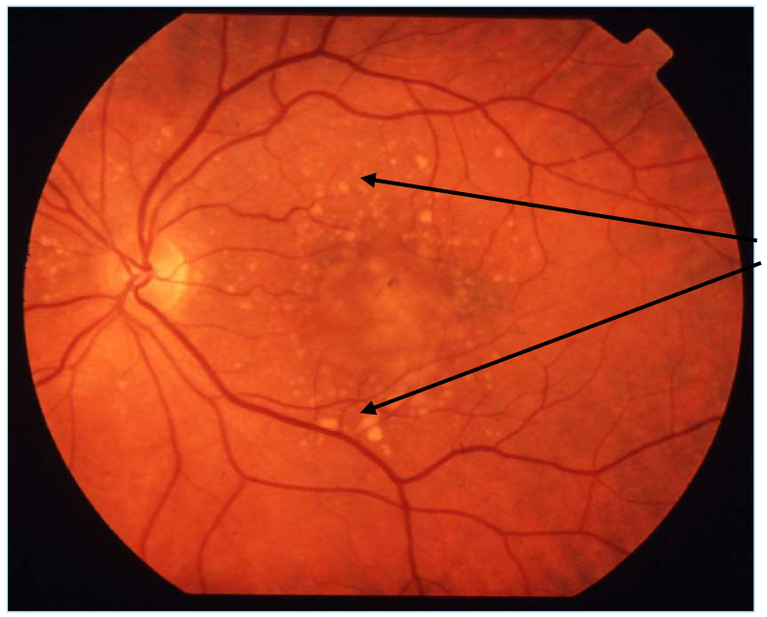


Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

AMD – trockene AMD



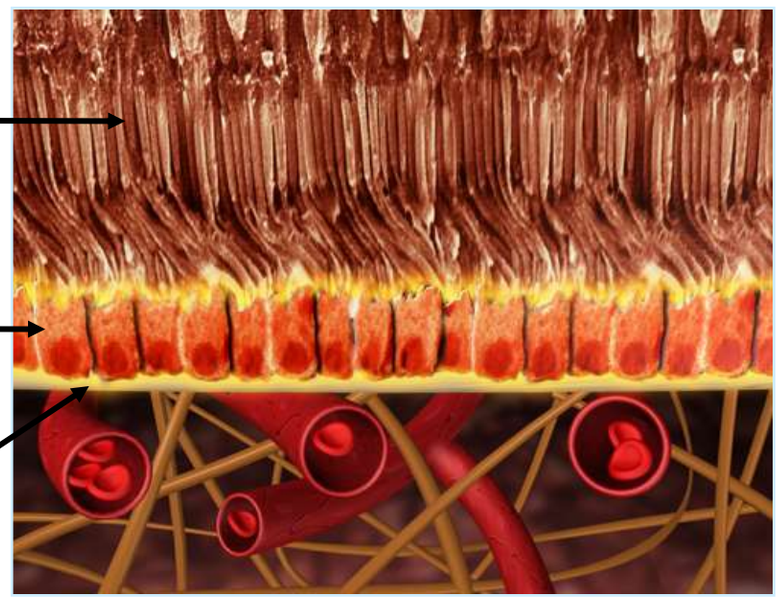


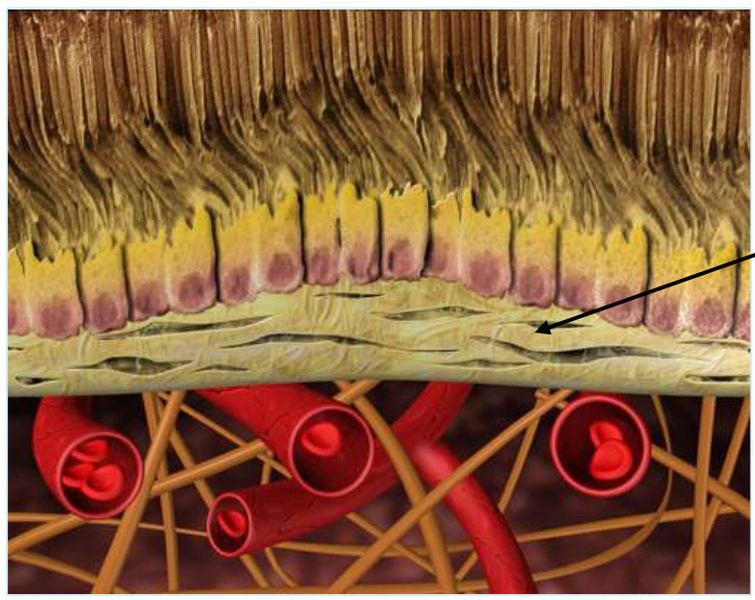
Drusen

Sinneszellen

Pigmentzellen

Bruchsche Membran



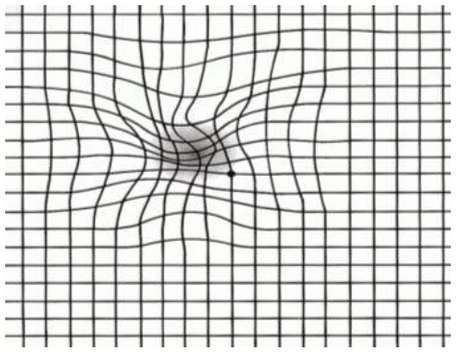


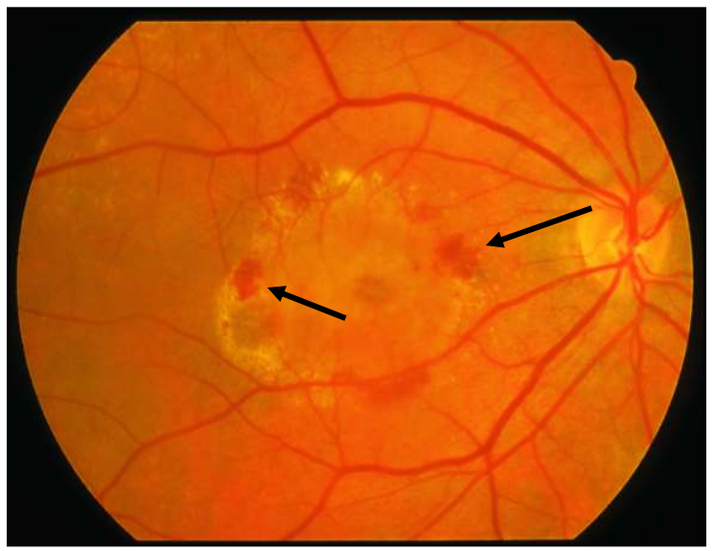
Druse

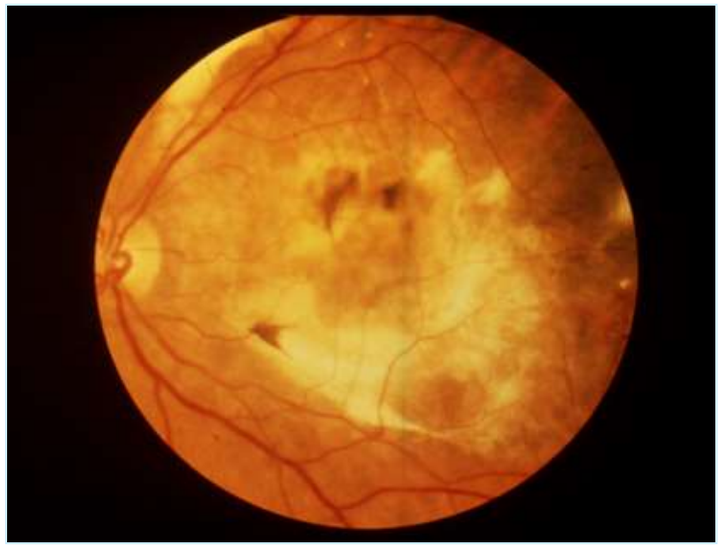
Kliniken Köln

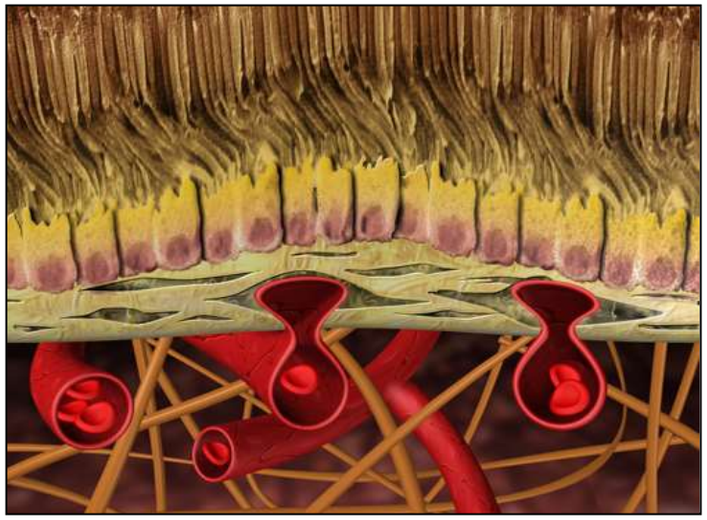
Beste Medizin für alle.

AMD – feuchte AMD

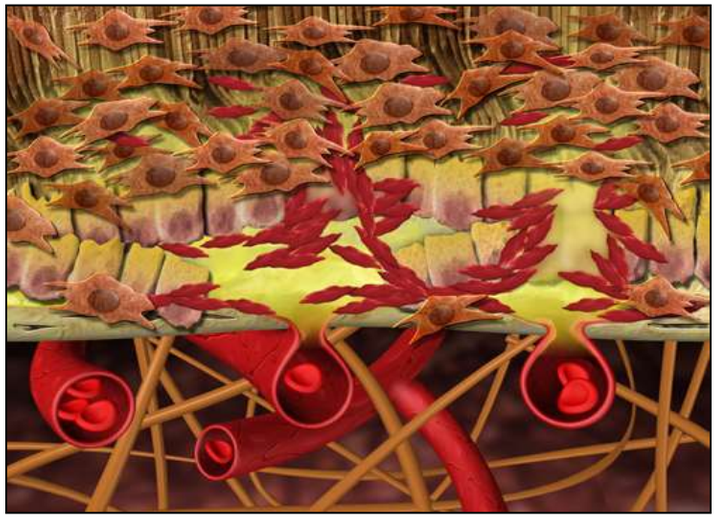








Krankhafte Blutgefäße wachsen in die Netzhaut

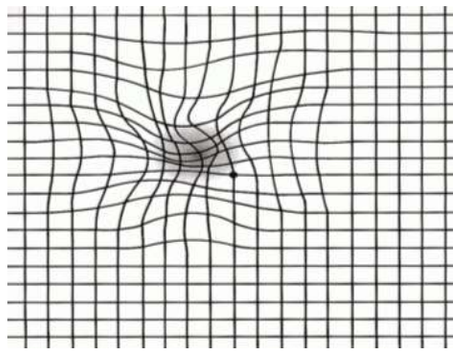


Endstadium Narbe

Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

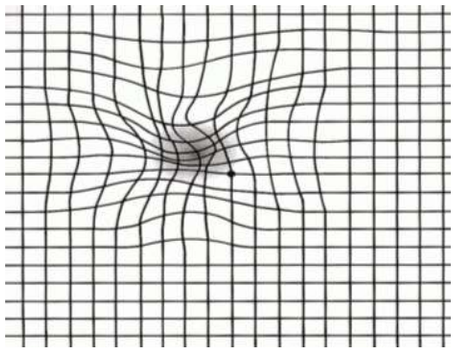
AMD

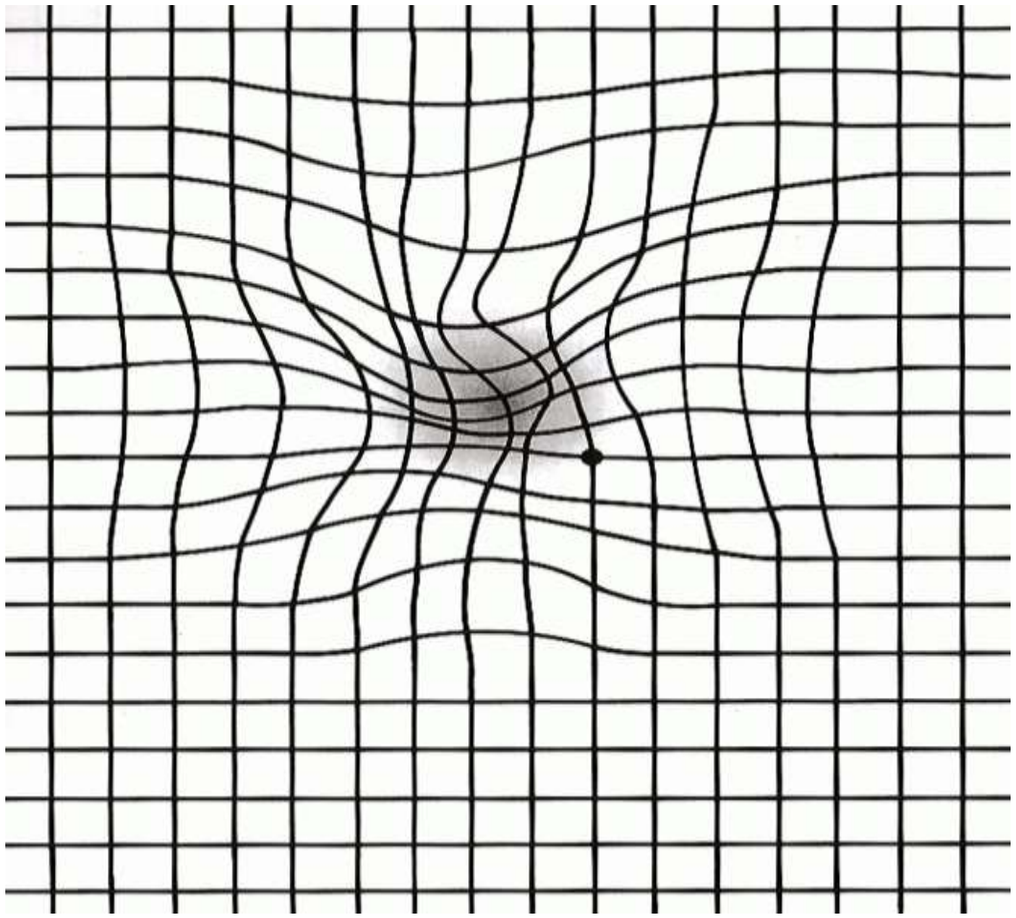


- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD – Hauptsymptom: Sehkraftverminderung

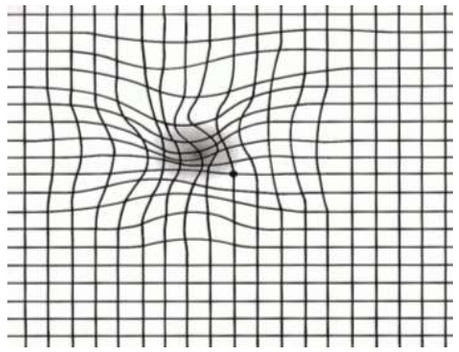




Zentraler Sehverlust und Verzerrtsehen

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD selbst erkennen



Linkes Auge

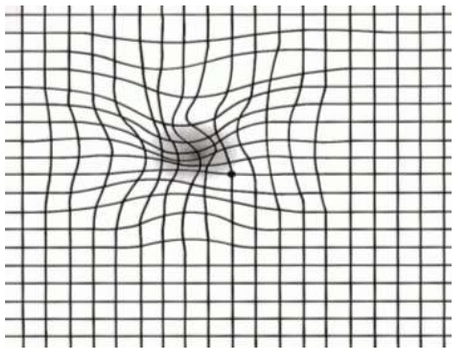
Rechtes Auge

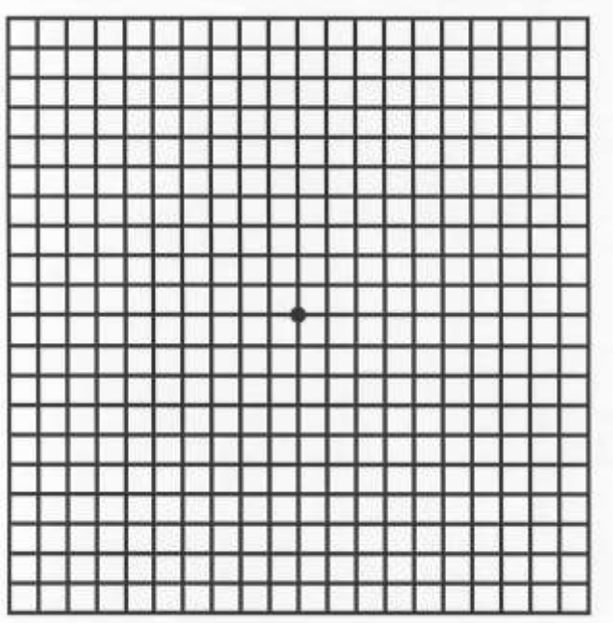
Problem: Linkes Auge kann Sehverlust des rechten Auges zum Teil überdecken!

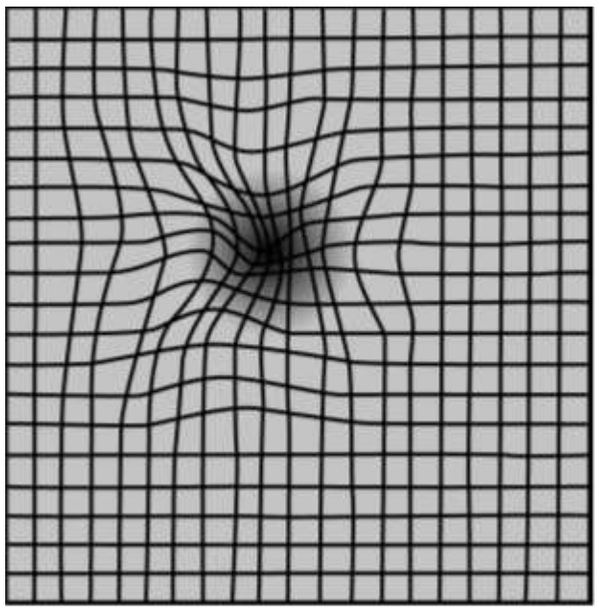
Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Früherkennung der AMD mit dem Amslergitter-Test





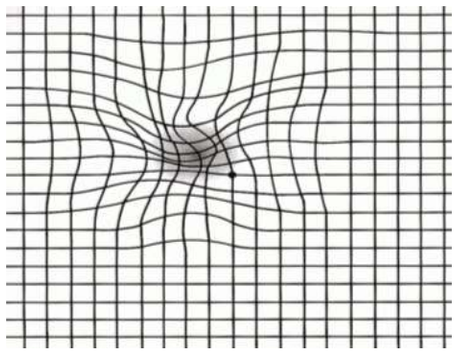


- Kann selbst durchgeführt werden
- Risiko-Patienten sollten ihr Sehvermögen regelmäßig kontrollieren (2x/Woche)

- Hinweis: www.amd-sehtest.de

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

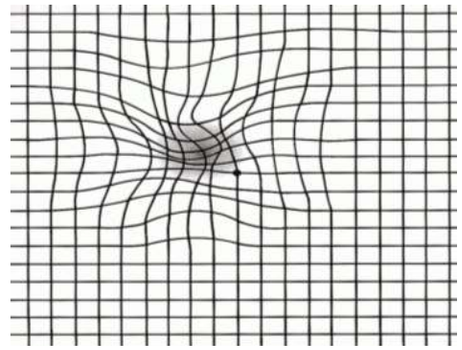
AMD



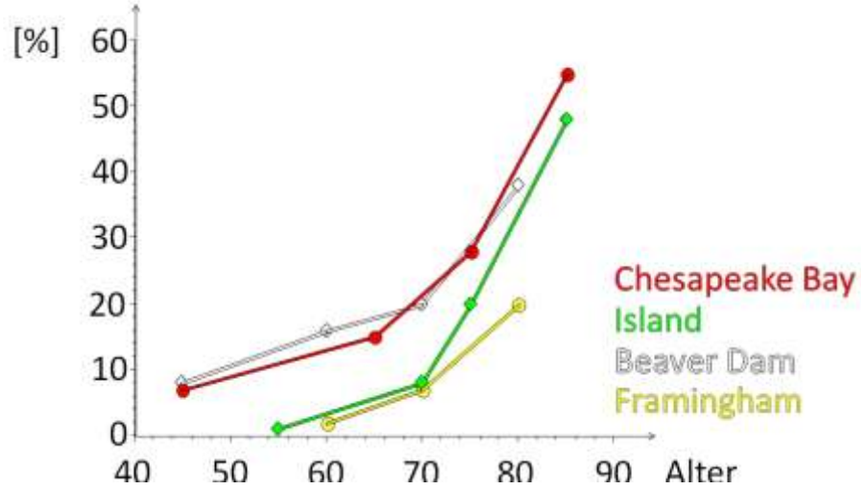
- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD-Risikofaktoren



Alter

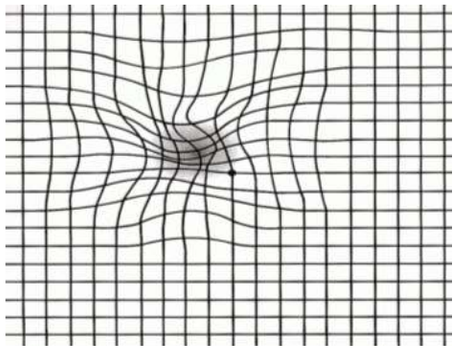


Rauchen

Weibliches Geschlecht

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

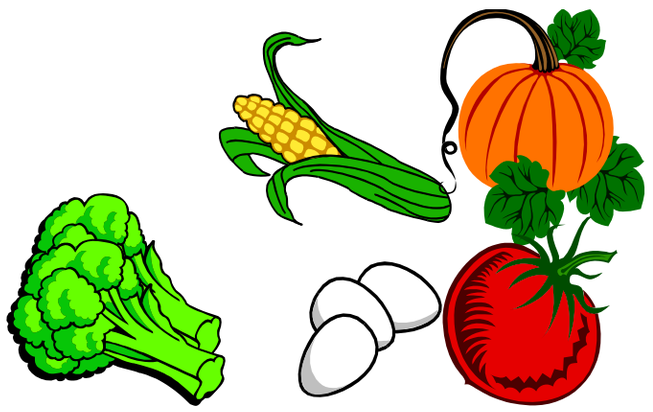
AMD-Risikofaktoren



Lichtexposition

Viel an der Sonne

Ernährung



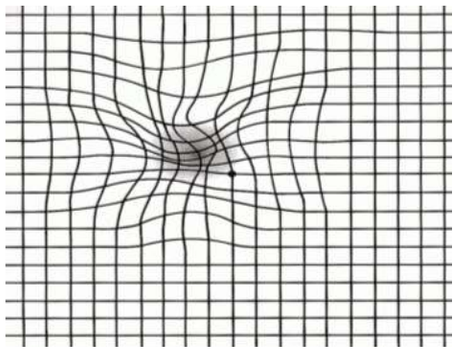
Geringe Pigmentation

Blonde Menschen

Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

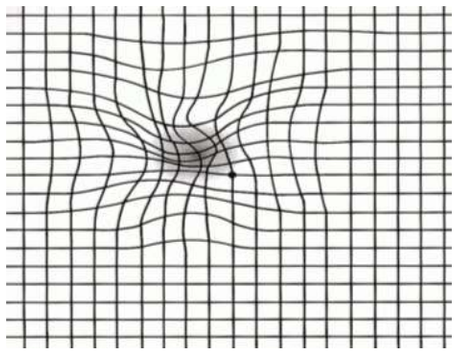
AMD-Risikofaktoren



- Kataraktoperation: kein Zusammenhang,
  aber Alter als gemeinsamer Risikofaktor
- Bluthochdruck, Zuckerkrankheit, „Gefäßverkalkung“
- BMI (Unter- und Übergewicht)
- Blutverdünnung → intraokulare Blutungen bei AMD
  z.B. Marcumar, Plavix oder ASS

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

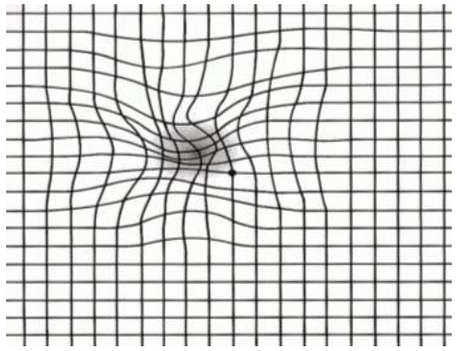
AMD



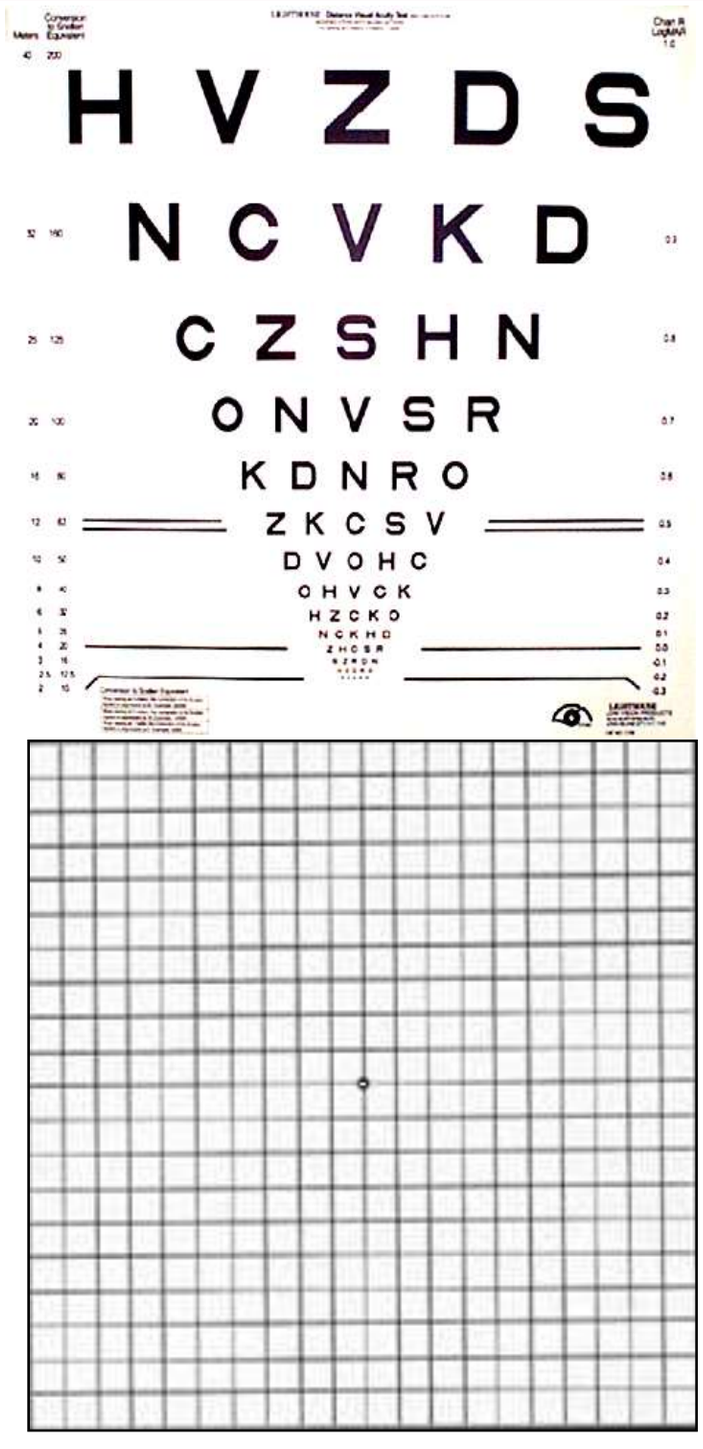
- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD – Augenarzt



- Krankengeschichte

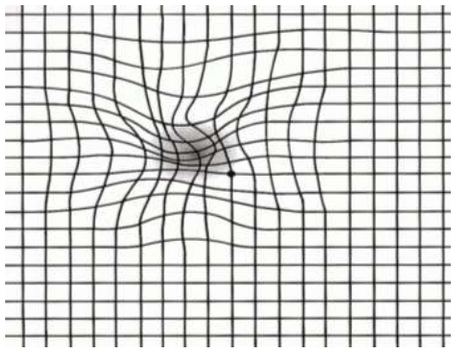


- Bestimmung der Sehschärfe

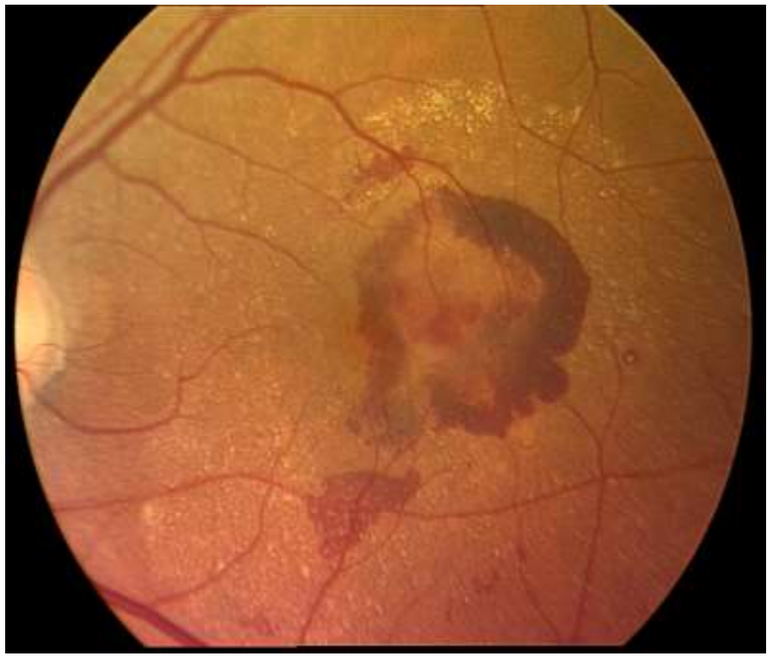
- Amslergitter-Test

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD – Augenarzt



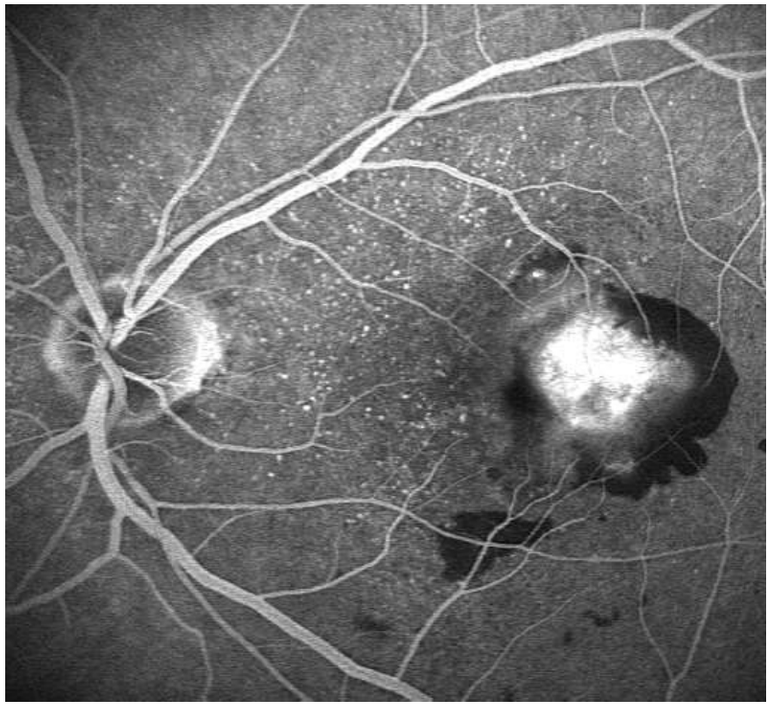
- „Augenspiegelung“
  - Untersuchung der Netzhaut
  - beider Augen
  - Weitstellung der Pupille



- Gefäßdarstellung der Netzhaut

  Fluoreszeinangiografie

  = Darstellung der Blutgefäße am Augenhintergrund



Kliniken Köln

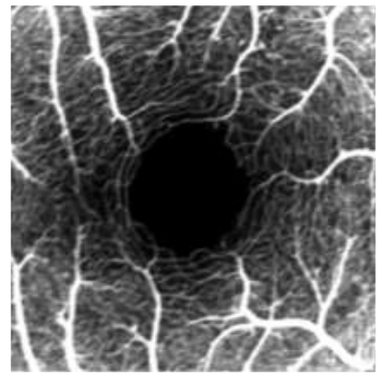
Beste Medizin für alle.

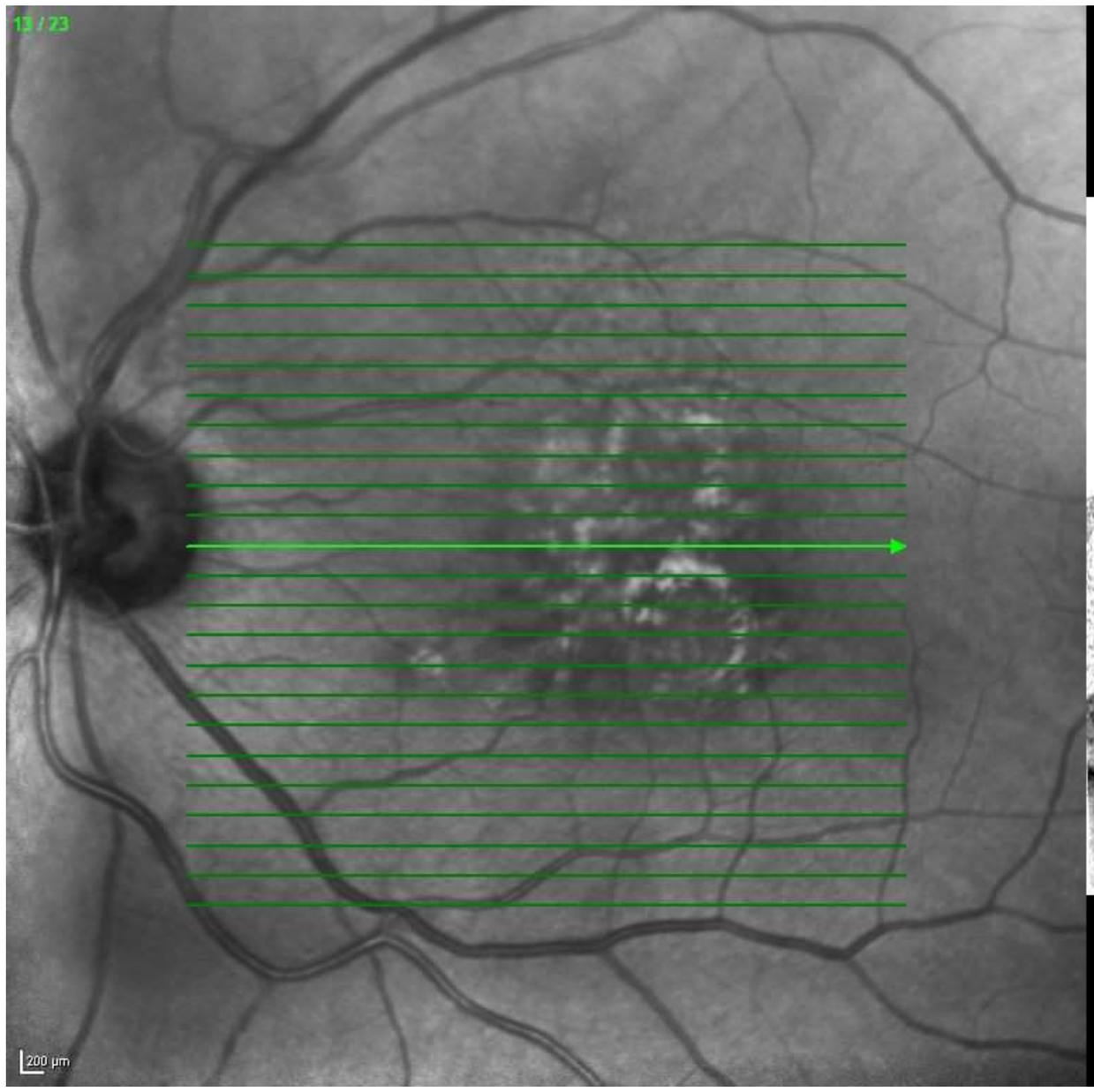
Optische Kohärenztomografie

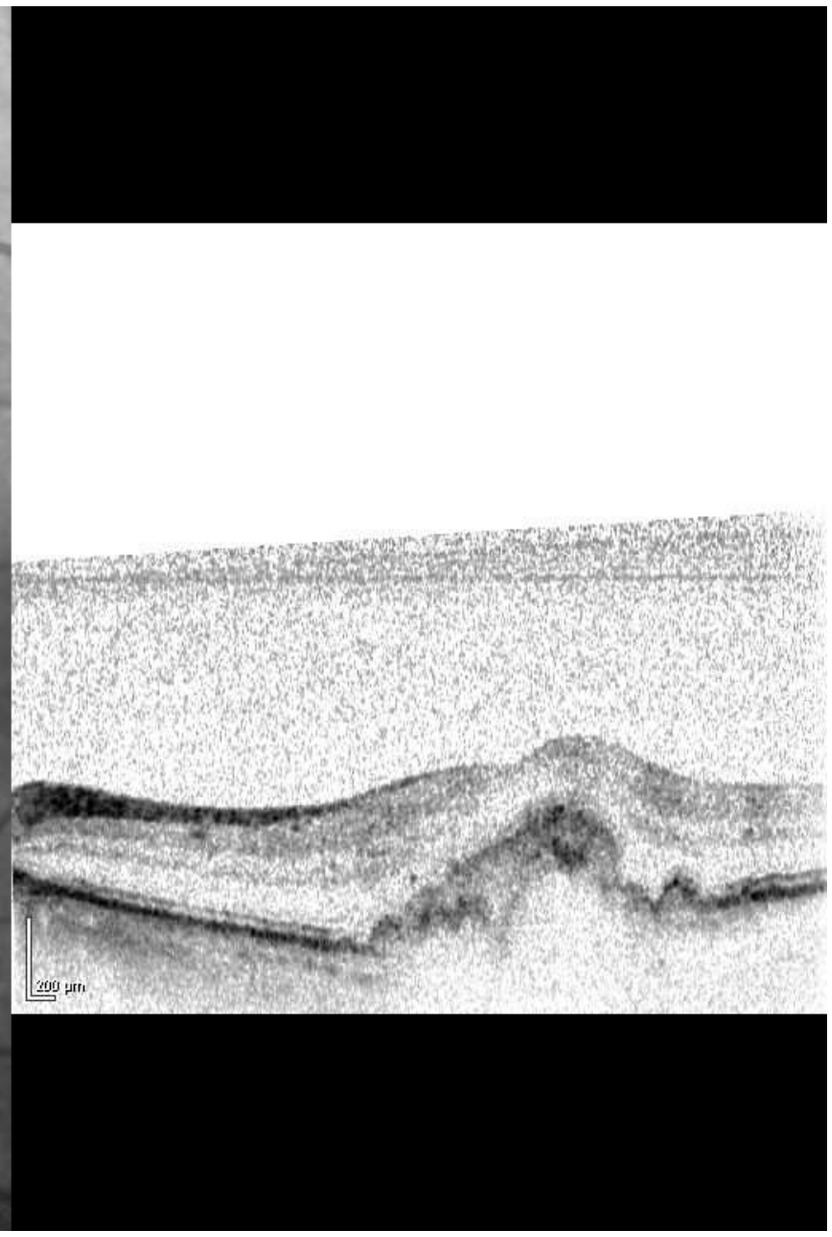
- Modernes, nicht belastendes Verfahren zur Diagnostik an der Netzhaut
- IGEL Leistung von 55 bis 160 Euro
- Derzeit von den Krankenkassen nicht bezahlt, außer in speziellen Verträgen zur Altersbedingten Makuladegeneration
  - BDOC und VOA Vertrag – spezielle Krankenkassen

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD im OCT Bild



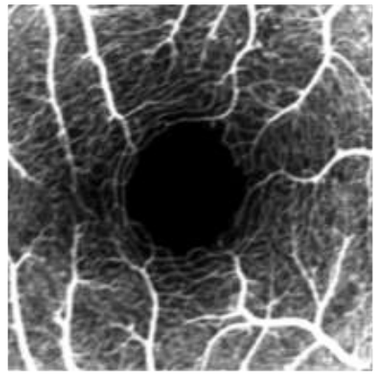


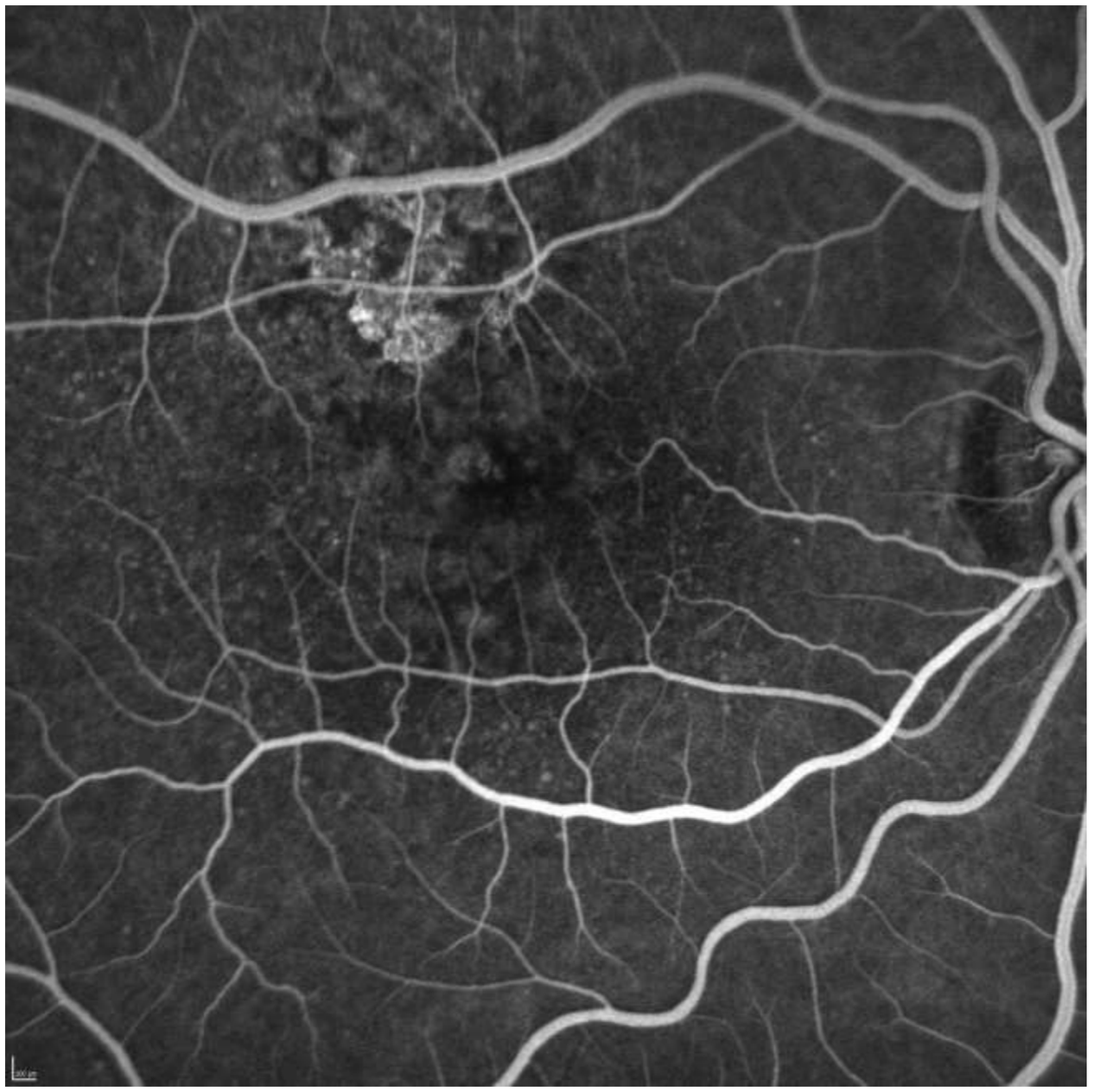


Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

AMD in der Angiografie

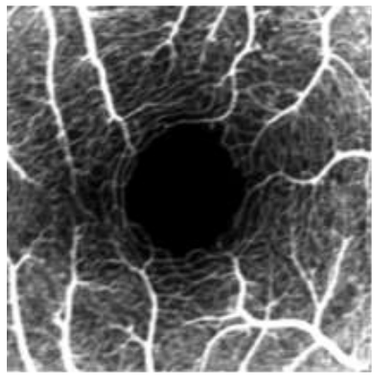




Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

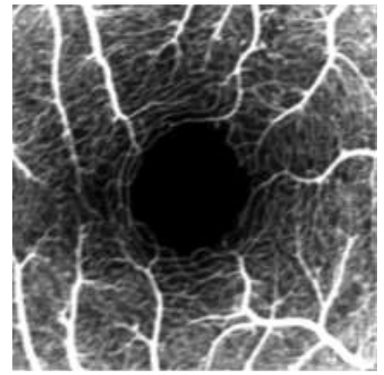
Feuchte AMD in trockener AMD

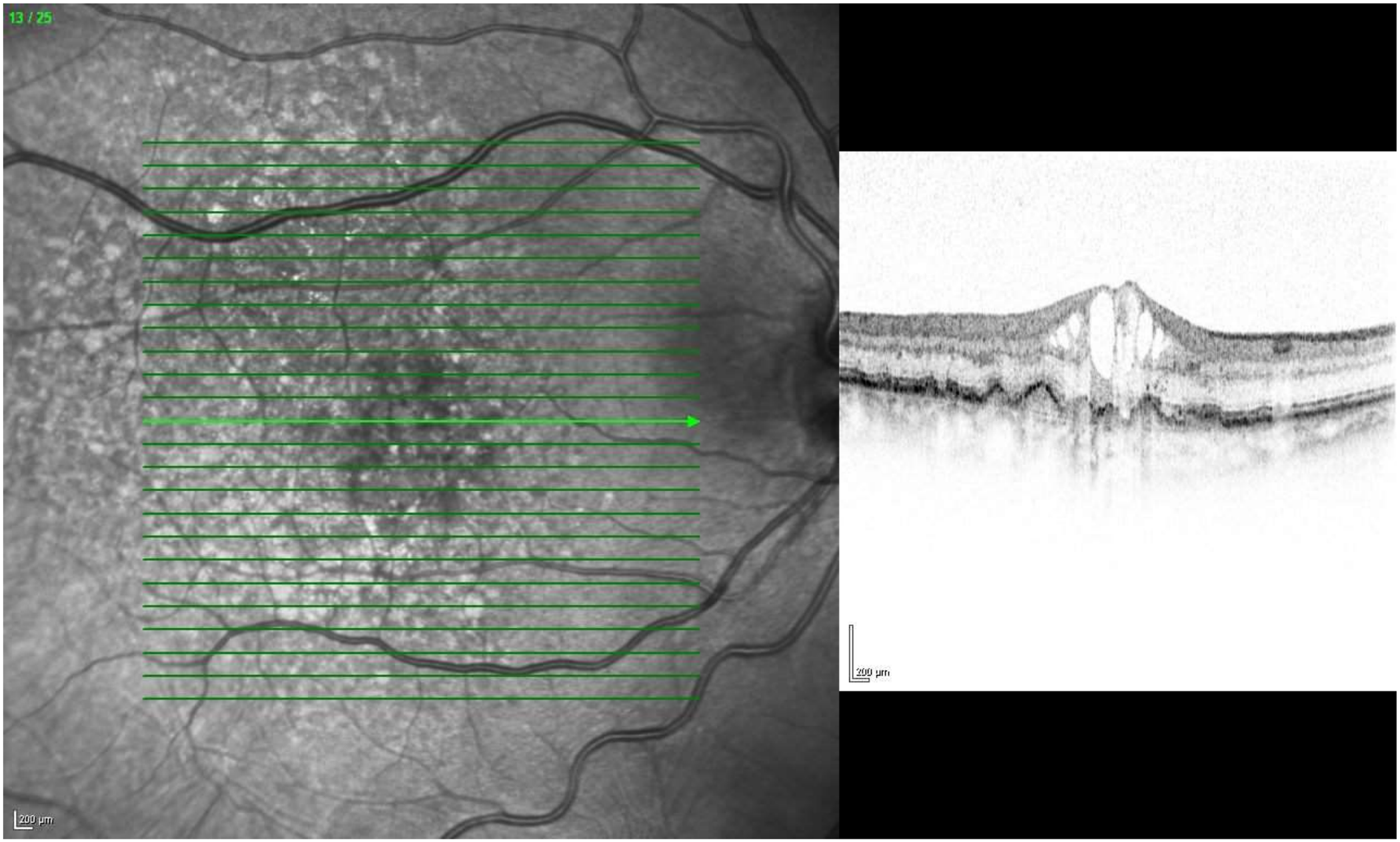


Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Feuchte AMD in Drusen

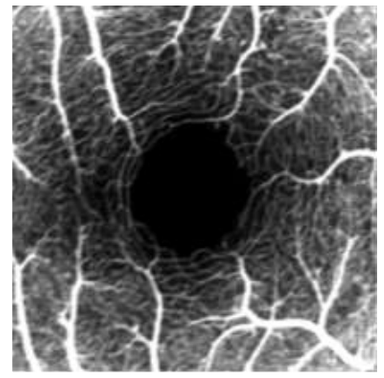


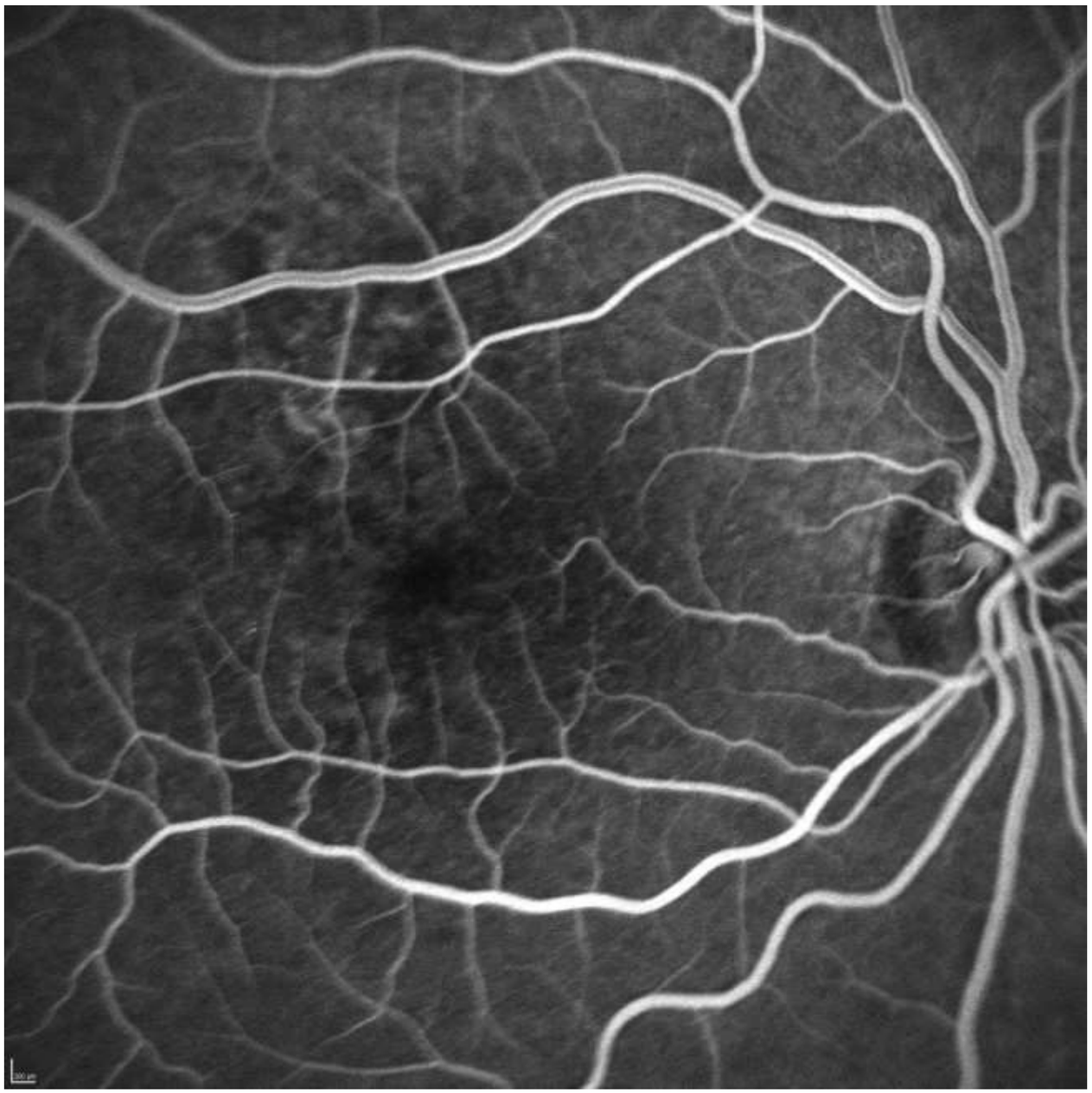


Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Therapie mit Lucentis

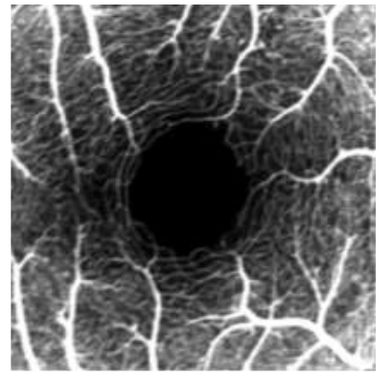


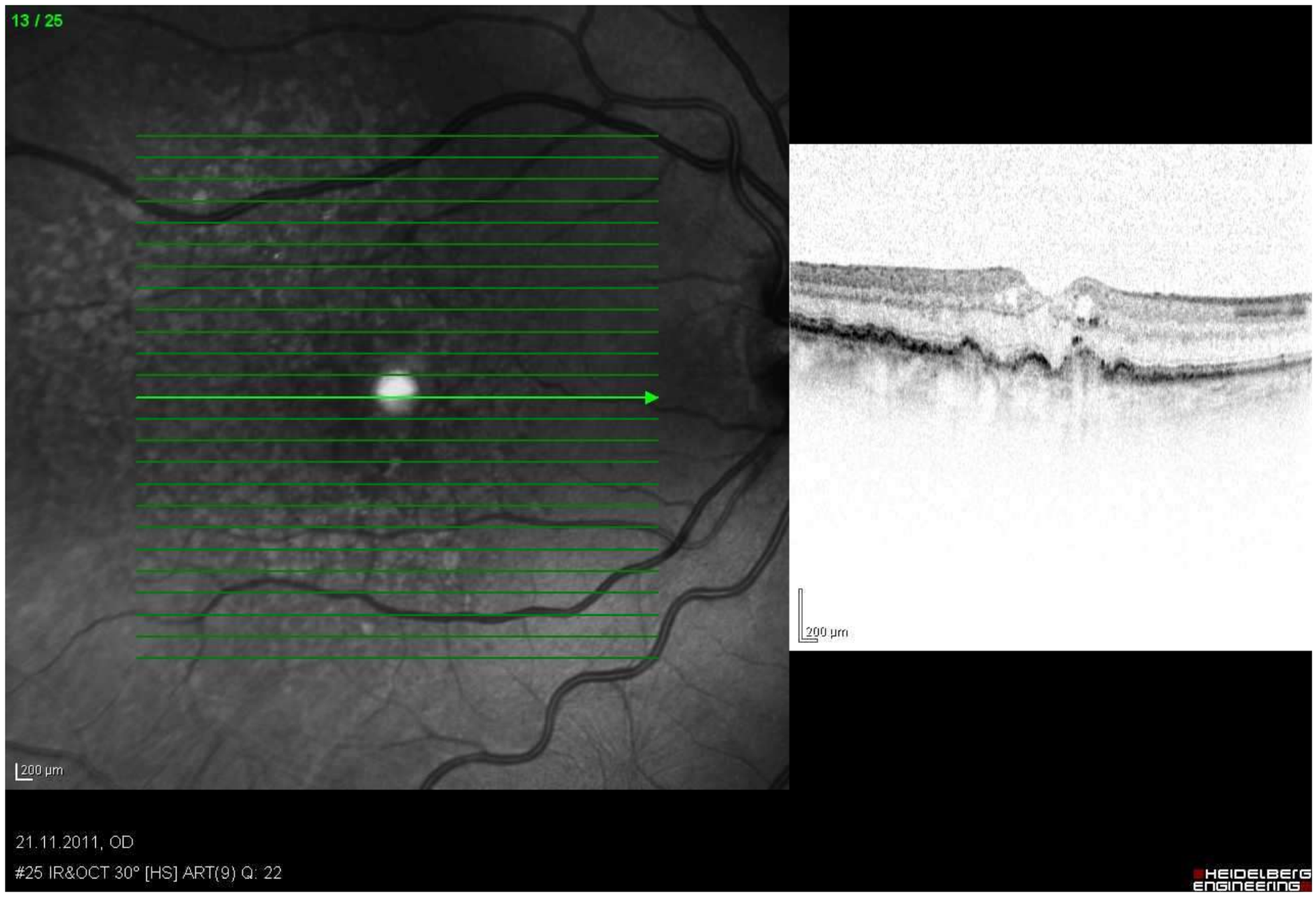


Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Nach 4 Monaten noch Restödem im OCT

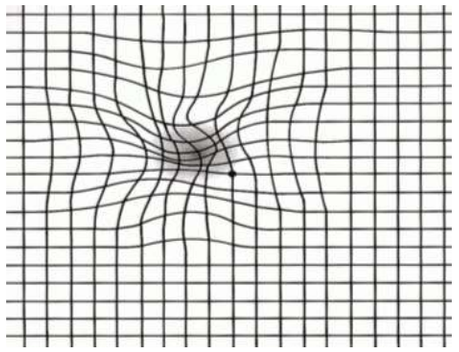




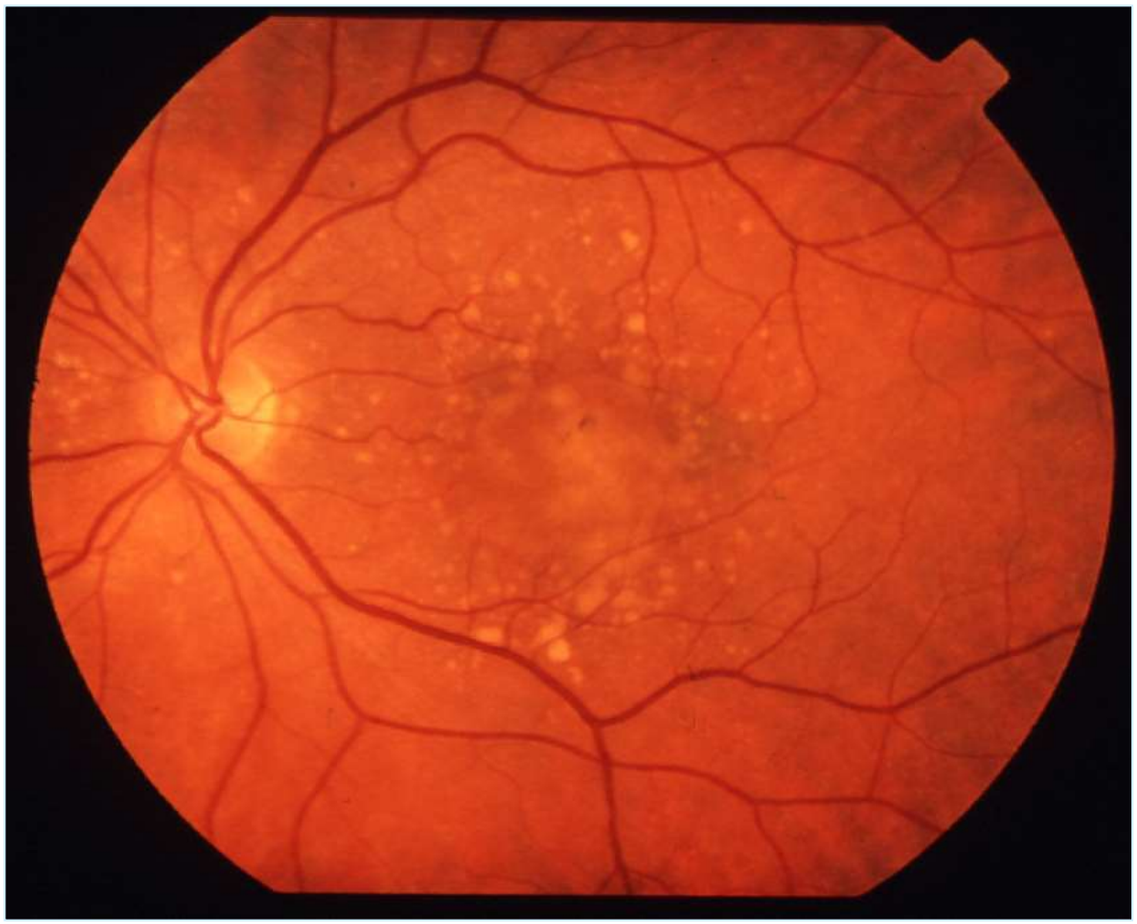
Kliniken Köln

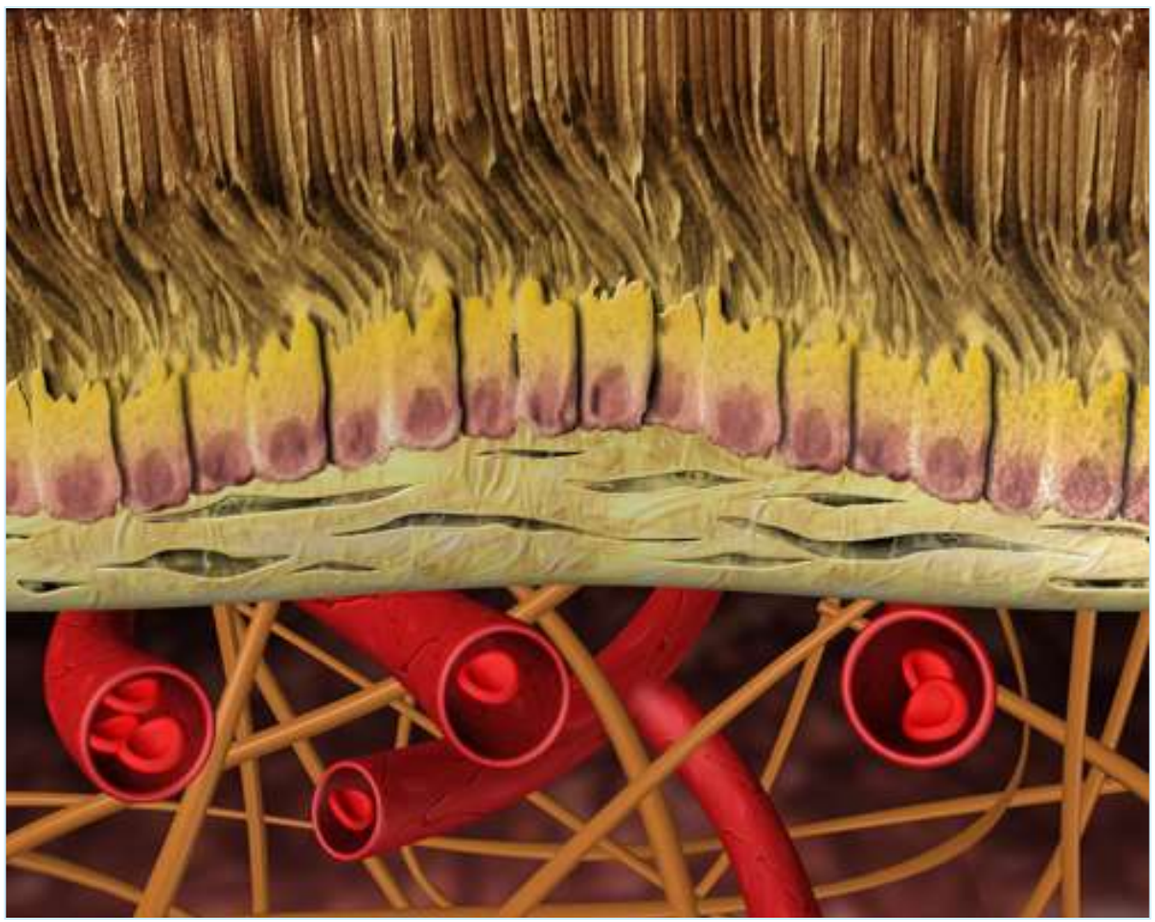
Beste Medizin für alle.

Formen der AMD



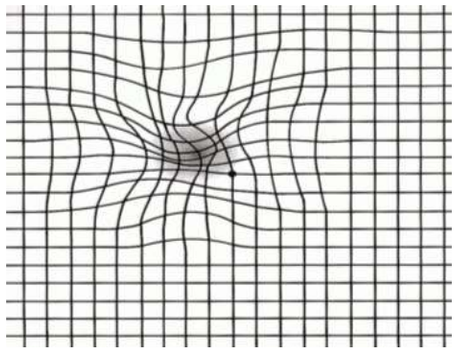
- **Nicht-neovaskuläre (trockene) AMD**
  - Drusen und Veränderungen des RPE
  - langsame und geringe Visusminderung bis RPE Atrophie entsteht



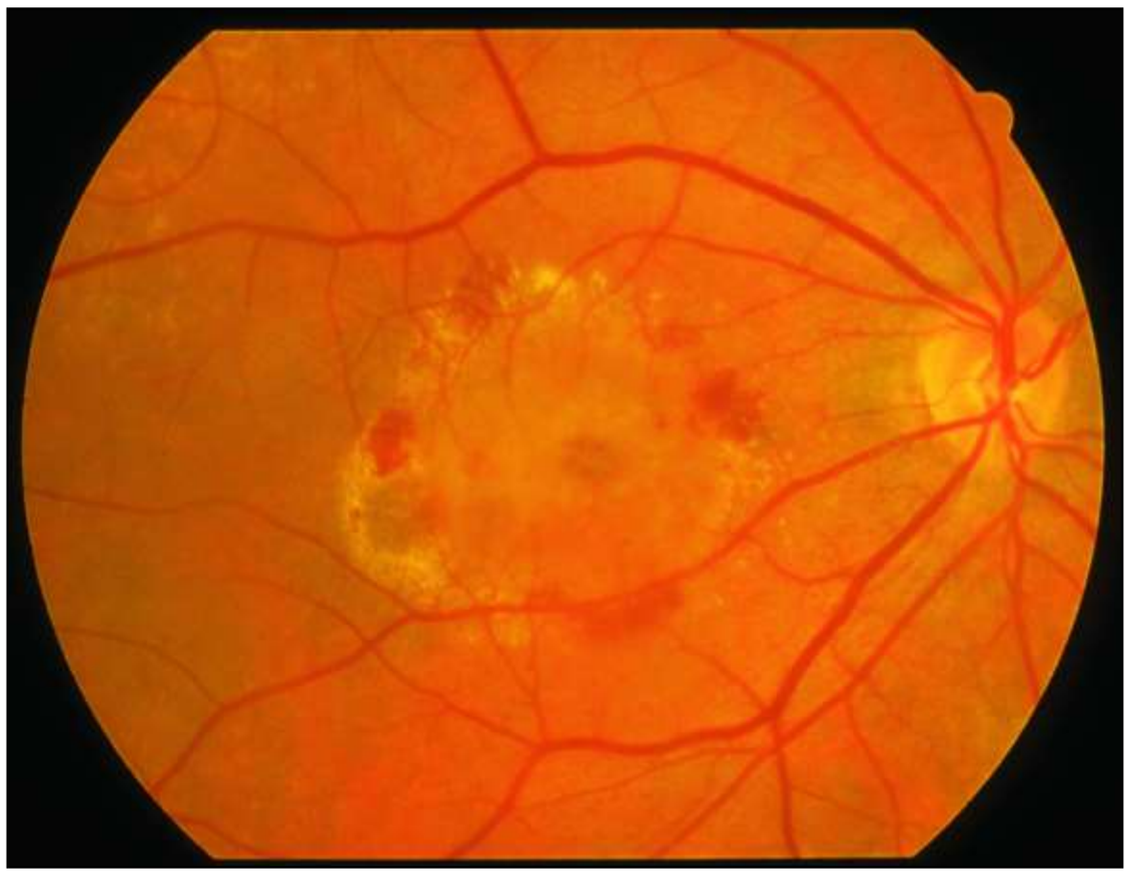


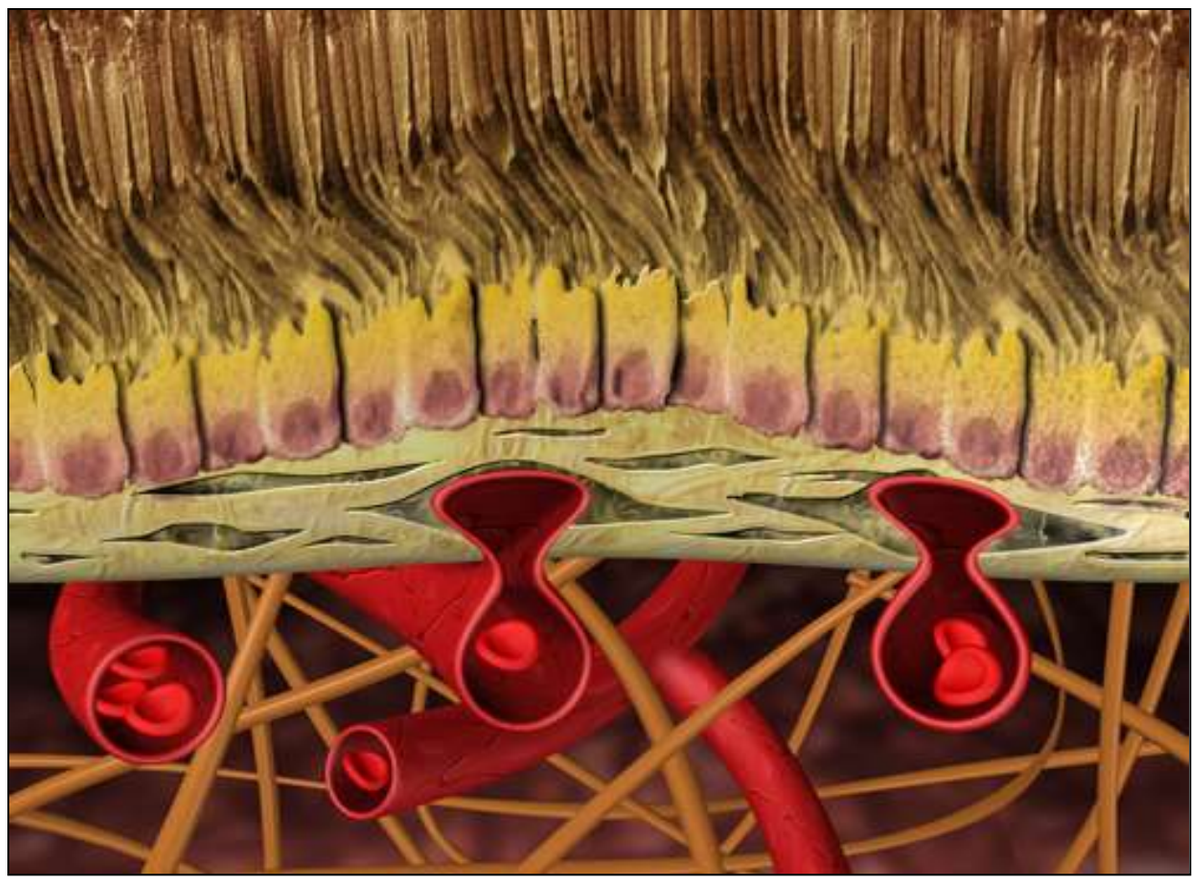
Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Formen der AMD



- **Neovaskuläre (feuchte) AMD**
  - Gefäßneubildungen aus der Choroidea
  - deutliche Visusminderung

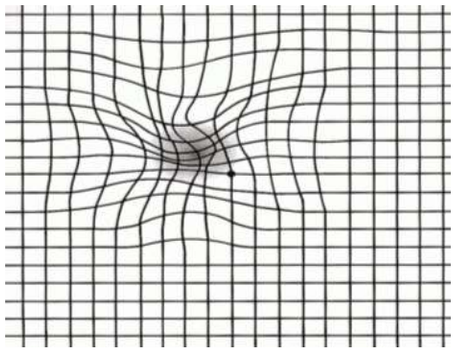




Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

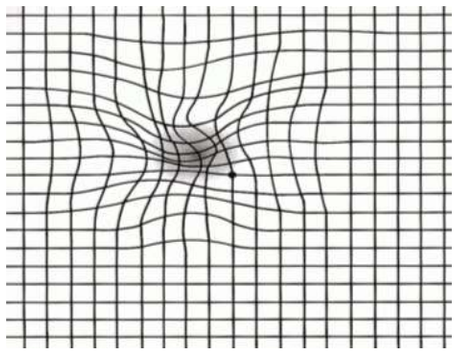
Feuchte AMD



Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

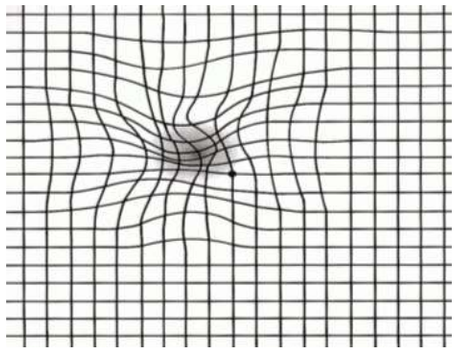
AMD



- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Trockene AMD

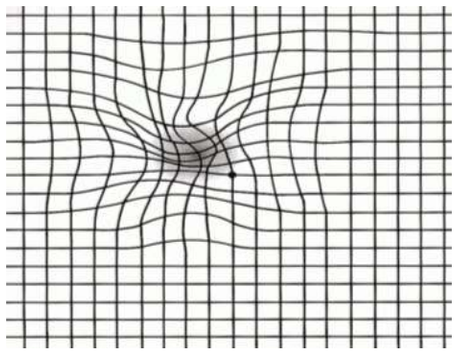


Möglichkeiten für Patienten:

- Rauchen einstellen (Risiko über 10 Jahre um $p<0.001$ erhöht)
- optimale Einstellung des
  - Blutdrucks
  - Zuckerstoffwechsels
  - Fettstoffwechsels
- Lichtschutz! Tragen einer guten Sonnenbrille mit UV- und Blaulichtfilter (Kantenfiltergläser)
- Katarakt OP mit Blaulichtfilterlinse

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

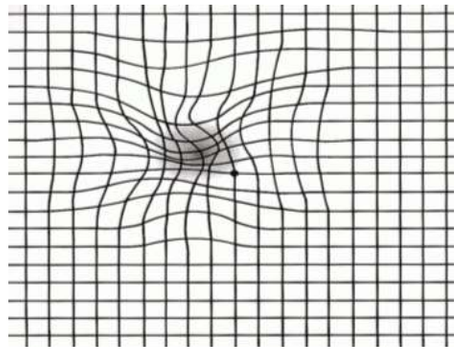
Trockene AMD



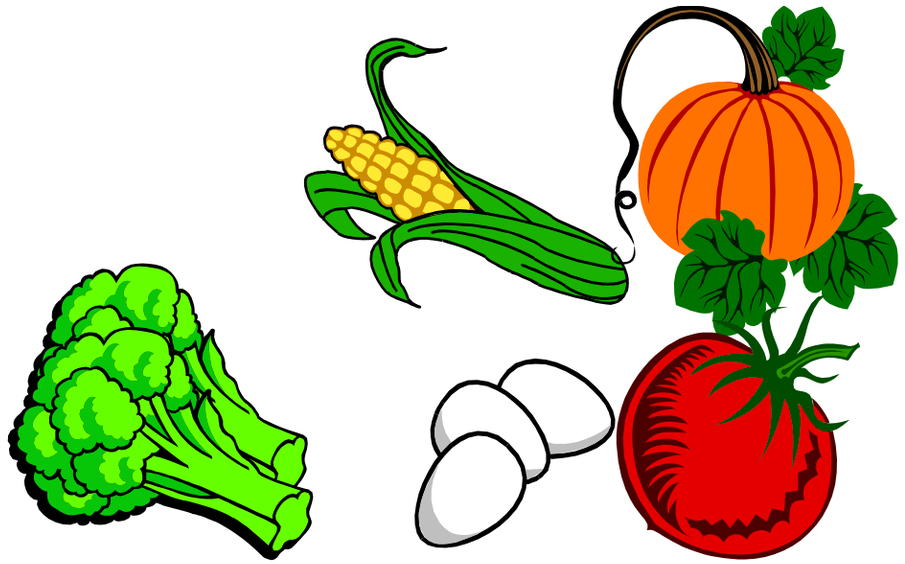
- **Phase 2 Studie mit Lampazilumab**
  - Spritzen ins Auge bei trockener AMD Antikörper gegen Komplementfaktor D
  - Ergebnisse Verzögerung der AMD Entwicklung
  - große Multizenterstudie derzeit unterwegs
- **Emuxistat**
  - Tablette zur Verzögerung der AMD (Lichtzyklusinhibitor)

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD
Möglichkeiten für Patienten

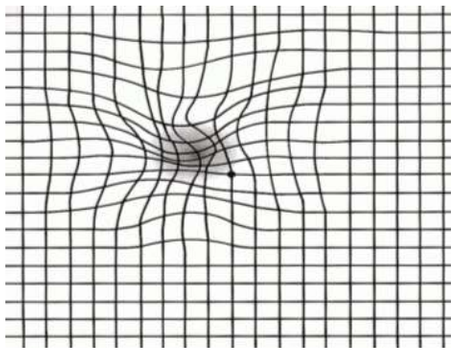


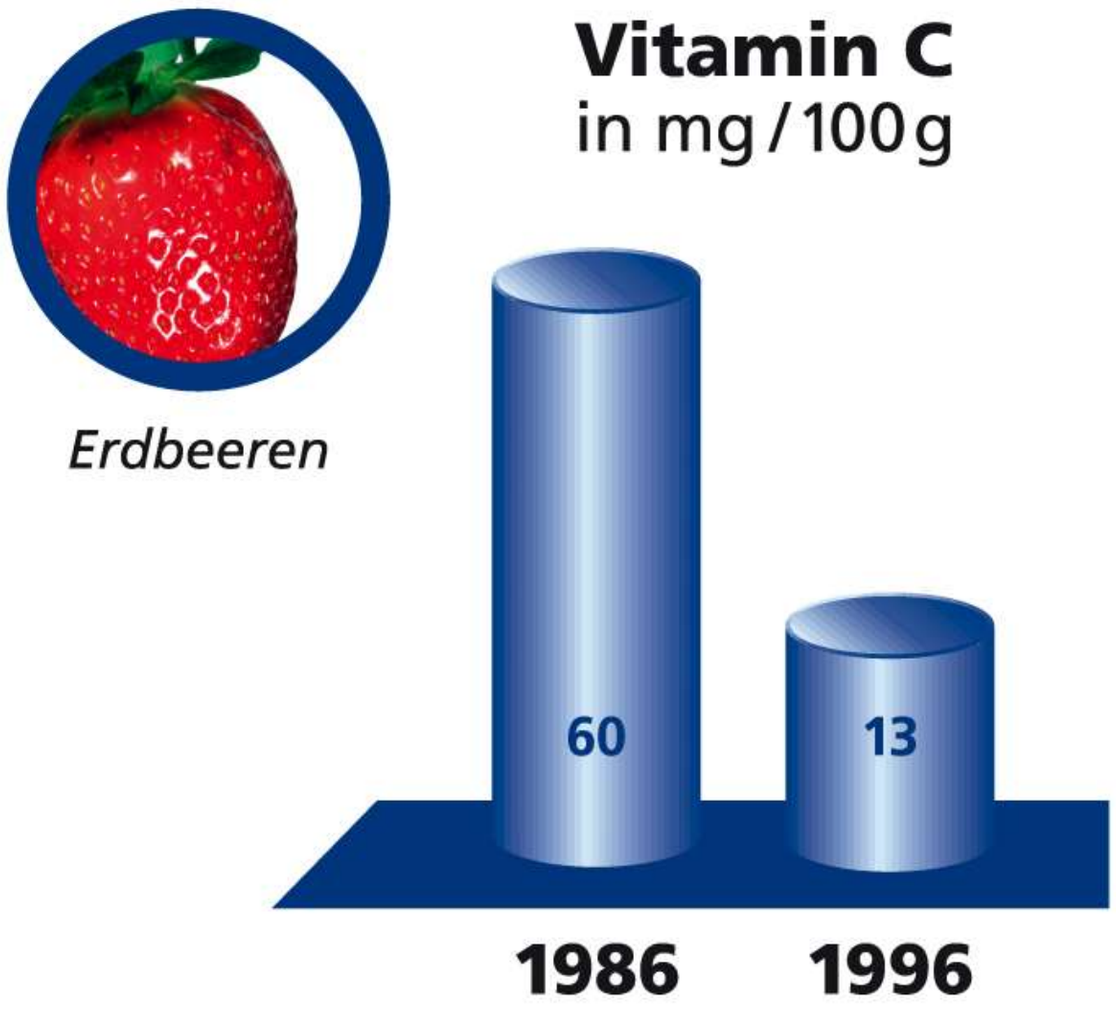
- Gesunde Ernährung
  - Gemüse und Brokkoli
- Nahrungsergänzungsmittel
  - Vitamine (Vitamin E)
  - Spurenelemente (Zink, Kupfer, Lutein)

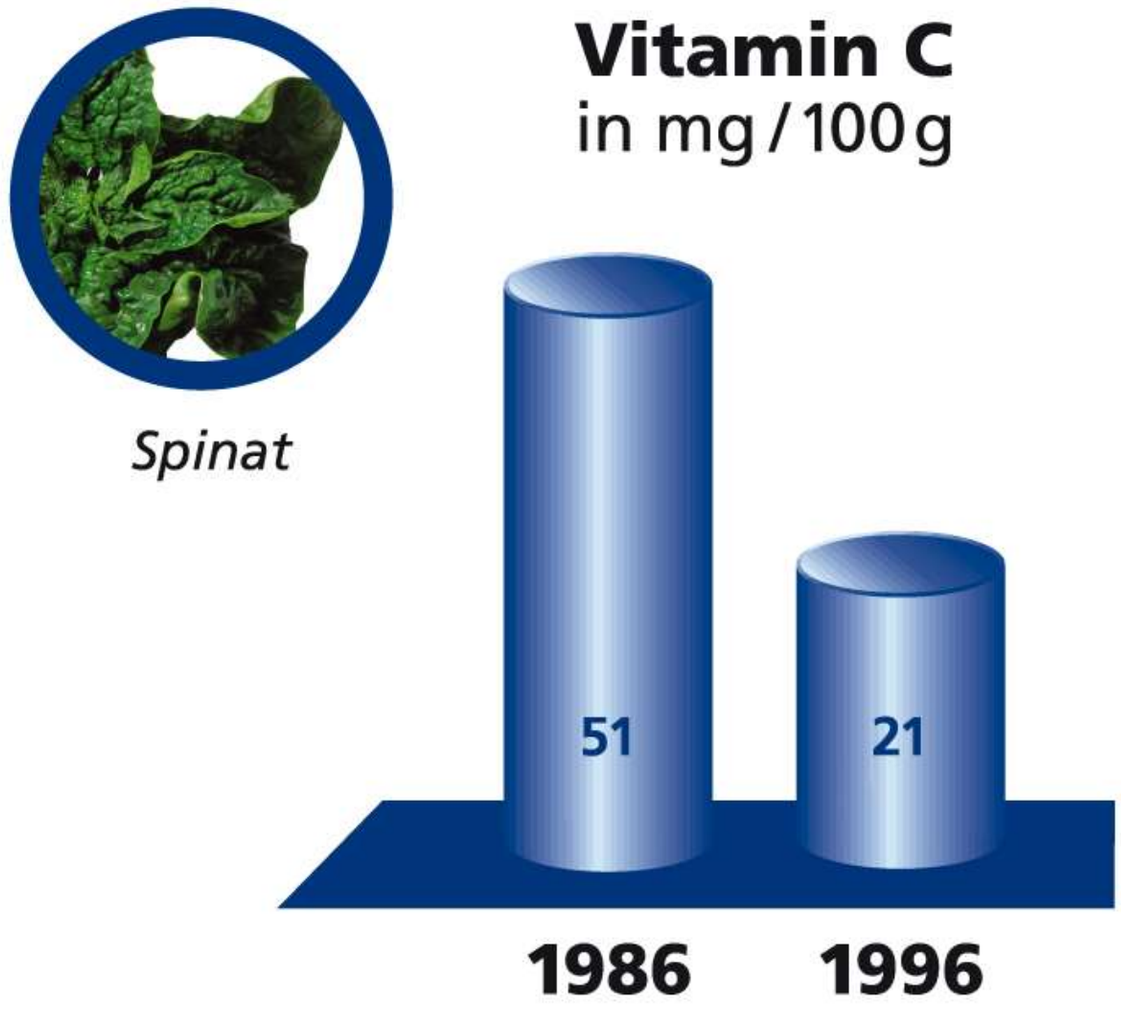


Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD



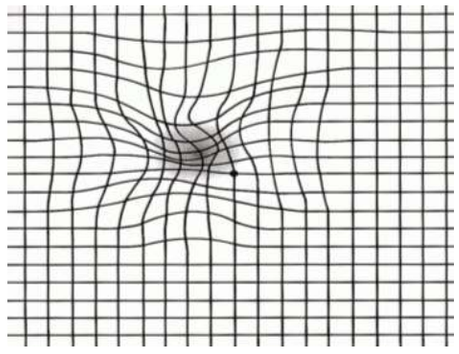




Quelle: Welt am Sonntag

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD



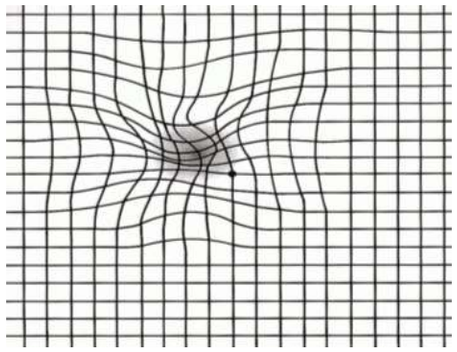
- ARED-Studie
  - Vermindertes Risiko der Entwicklung einer feuchten AMD (p<0.001)
  - Keine Verminderung des Fortschrittes der trockenen AMD
  - Vermindertes Risiko einer Sehminderung (p<0.02)
  - Geringere Mortalität durch Zinkgabe (p<0.001)

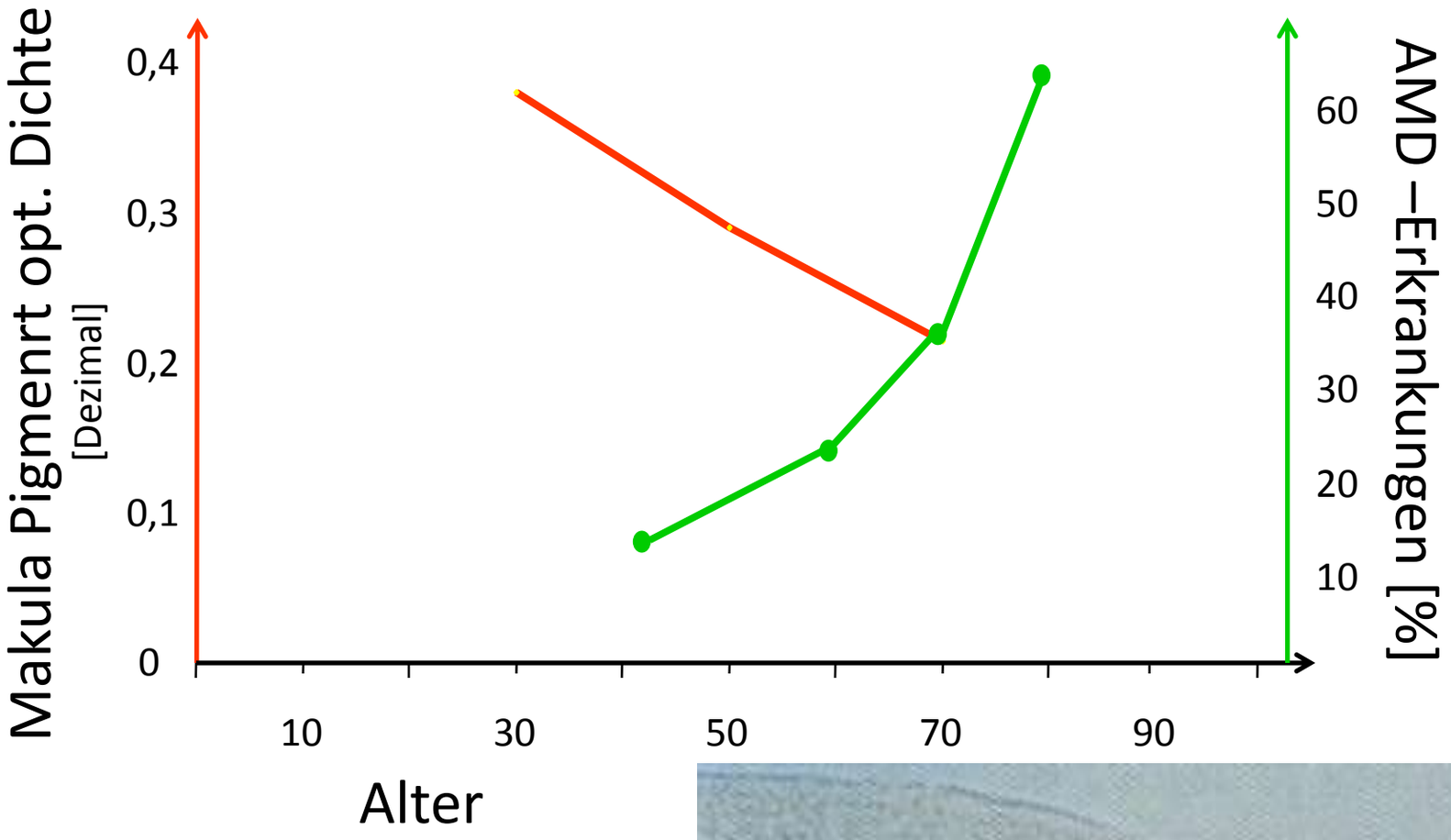
- LAST-Studie
  - Signifikante Erhöhung der Pigmentdichte
  - Signifikante Verbesserung der Sehschärfe (eine Zeile)
  - Signifikante Verbesserung im Amslergitter

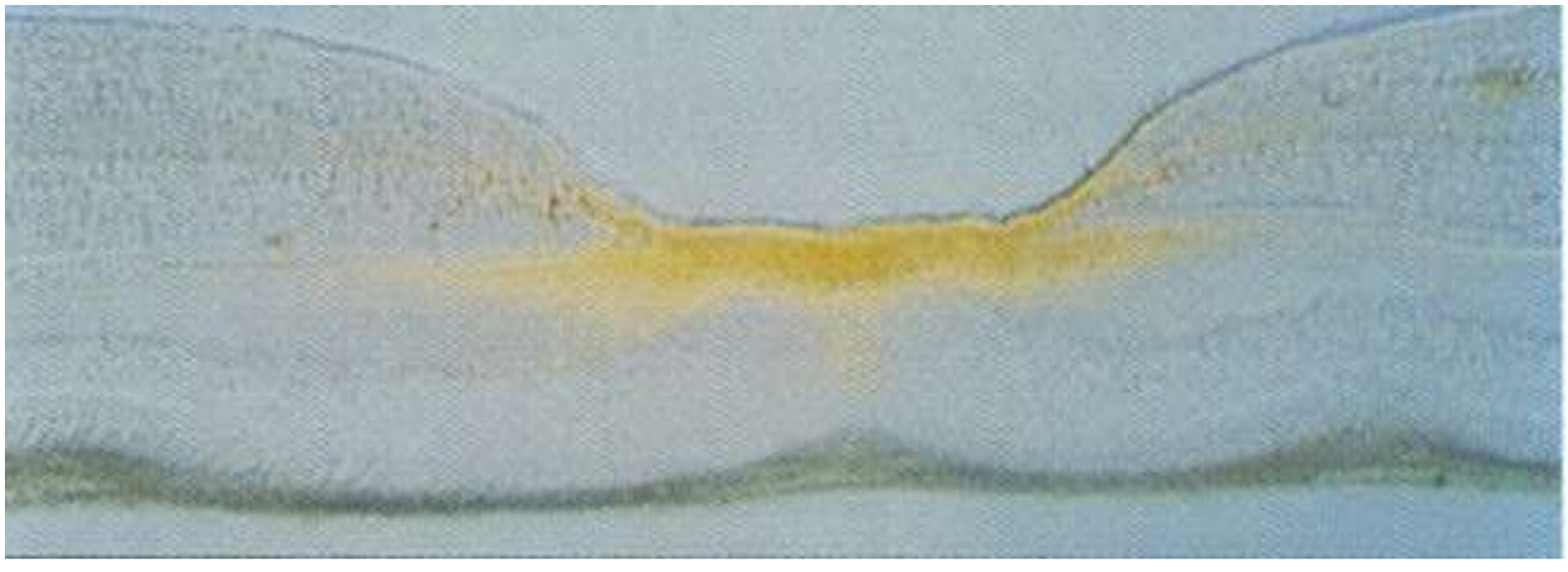
Long-term effects of vitamins C and E, β-carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35.
Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Sperduto RD, Sangiovanni JP, Kurinij N, Davis MD; Age-Related Eye Disease Study Research Group.
Ophthalmology. 2013 Aug;120(8):1604-11

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD - Lutein

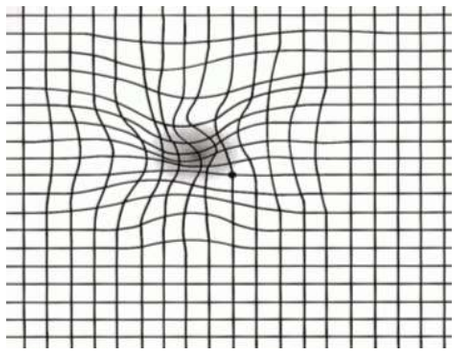






Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD

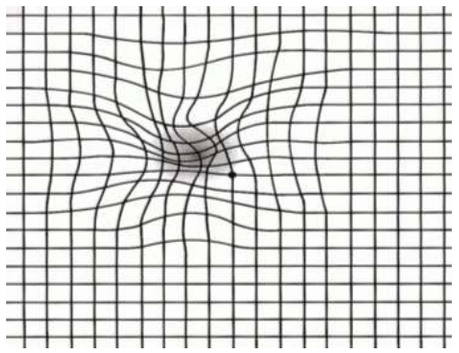


- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

AMD – Therapien



- medikamentöse Therapien
  - Visudyne® (Verteporphin) Photodynamische Therapie (zugelassen)

  Anti VEGF Therapien
  - Lucentis® (Ranibizumab) Anti-VEGF-Antikörper (zugelassen)
  - Avastin® (Bevacizumab) Anti VEGF Antikörper (off label)
  - Eylea® (Aflibercept) VEGF-Fänger
- Operationen
  - Rekombinanter Tissue Plasminogenaktivator bei Blutungen subretinal (rTPA + Gas + Avastin)
  - Makularotation (verlassen)
  - Aderhautpatch (in seltenen Fällen großer Blutungen)
  - Cylcotronbestrahlung der Makula (Oraya Therapie) + Lucentis

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Übersicht der Medikamente und ihrer Einsatzbereiche

Übersicht der Medikamente die im Rahmen der augenärztlichen Behandlungen mittels intravitrealer operativer Eingabe von VEGF-Hemmern und/oder Glucocorticoiden (IVOM) verwendet werden

Regionale Vereinbarungen

Wirkstoff	Ranibizumab	Ranibizumab	Bevacizumab	Pegaptanib	Dexamethason	Aflibercept	Aflibercept	Fluocinolon-acetonid	Ocriplasmin
Medikament	**Lucentis**	**Lucentis ausgeeinzelt**	**Avastin**	**Macugen**	**Ozurdex**	**Eylea**	**Eylea ausgeeinzelt**	**Iluvien**	**Jetrea**
Symbolnr. für die Kennzeichnung der Kosten bei Verwendung von "Off-Label-Use"	**99811**	**99814**	**99812**	**99813**	**99816**	**99818**	**99817**	**99819**	**keine Kennz. - nur Verordnung**
Behandlung einer akuten posteriore Uveitis (nicht infektiös) SNR: 93784	Off-Label-Use	Off-Label-Use	Off-Label-Use	außer Vertrieb	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ DAK+TK Verordnung auf Muster 16**	Off-Label-Use	Off-Label-Use	-	-
Behandlung einer choroidalen Neovaskularisation bei pathologischer Myopie SNR: 93786	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ DAK+TK Verordnung auf Muster 16**	Off-Label-Use	Off-Label-Use	außer Vertrieb	-	Off-Label-Use	Off-Label-Use	-	-
Behandlung eines Makulaödems nach retinalem Venenverschluss (VAV/ZVV/RVV) SNR: 93788	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ DAK+TK Verordnung auf Muster 16**	Off-Label-Use	Off-Label-Use	außer Vertrieb	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ DAK+TK Verordnung auf Muster 16**	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ DAK+TK Verordnung auf Muster 16**	Off-Label-Use	-	-
Behandlung des diabetischen Makulaödems (DMÖ) SNR: 93787	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ + DAK +TK Verordnung auf Muster 16**	Off-Label-Use	Off-Label-Use	außer Vertrieb	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ DAK+TK Verordnung auf Muster 16**	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ DAK+TK Verordnung auf Muster 16**	Off-Label-Use	***Privatrezept**	-
Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) SNR:93788	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ DAK+TK Verordnung auf Muster 16**	Off-Label-Use	Off-Label-Use	außer Vertrieb	-	***Privatrezept **bei Barmer GEK, ~~IKK classic~~ DAK+TK Verordnung auf Muster 16**	Off-Label-Use	-	-

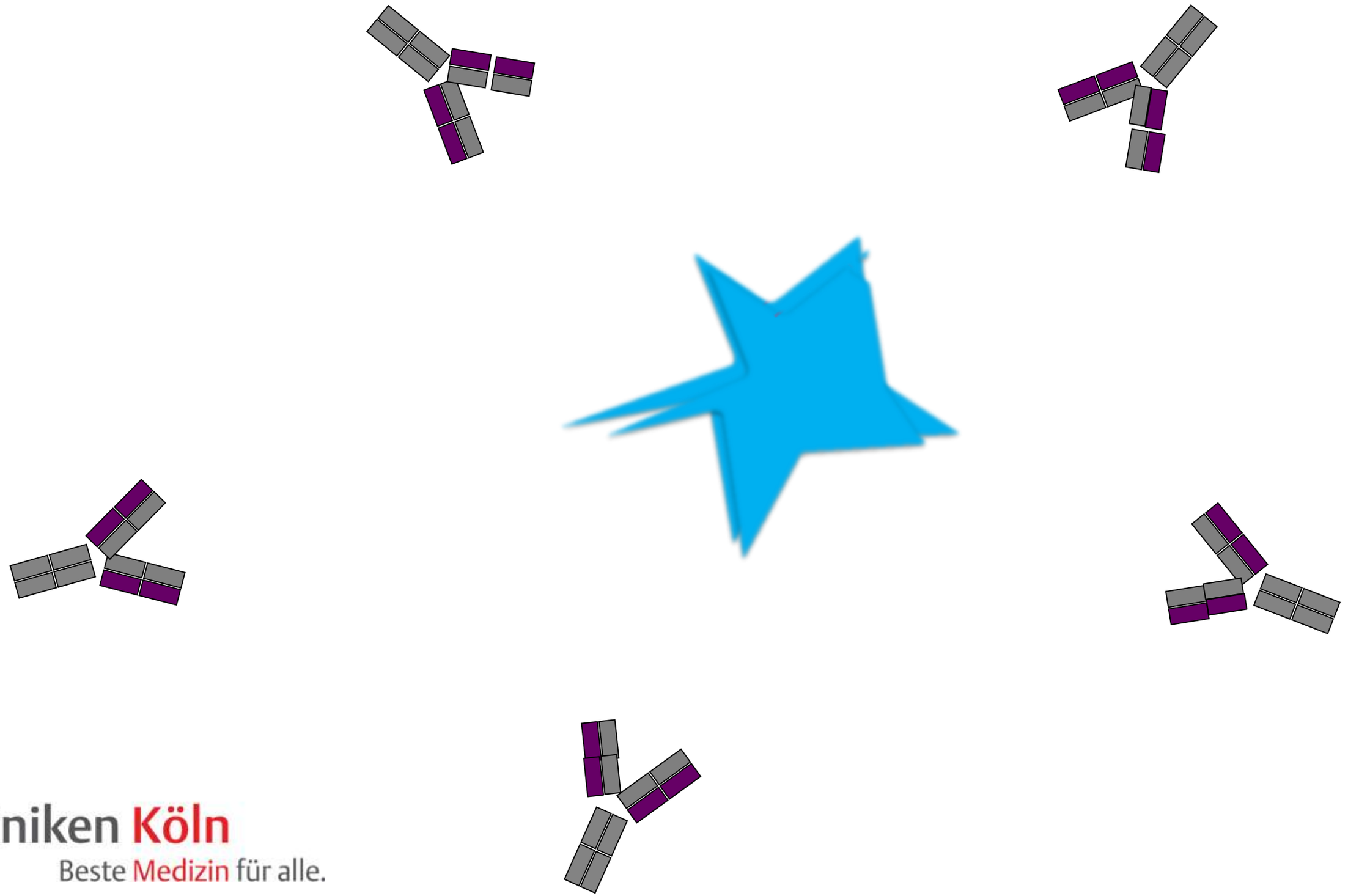
Quelle für die Zulassung der Medikamente: Lauer-Taxe, Stand Oktober 2014

***Grundsatz zur Arzneiverordnung auf Basis der Verträge: Die Verordnung des Medikaments erfolgt mittels Privatrezept und ist vom Operateur zu verauslagen.**

****Ausnahme vom Grundsatz: Die Medikamente Eylea®, Lucentis® und Ozurdex® werden bei der Barmer GEK, TK, ~~der IKK classic~~ und der DAK auf Rezept „Muster 16" verordnet.**

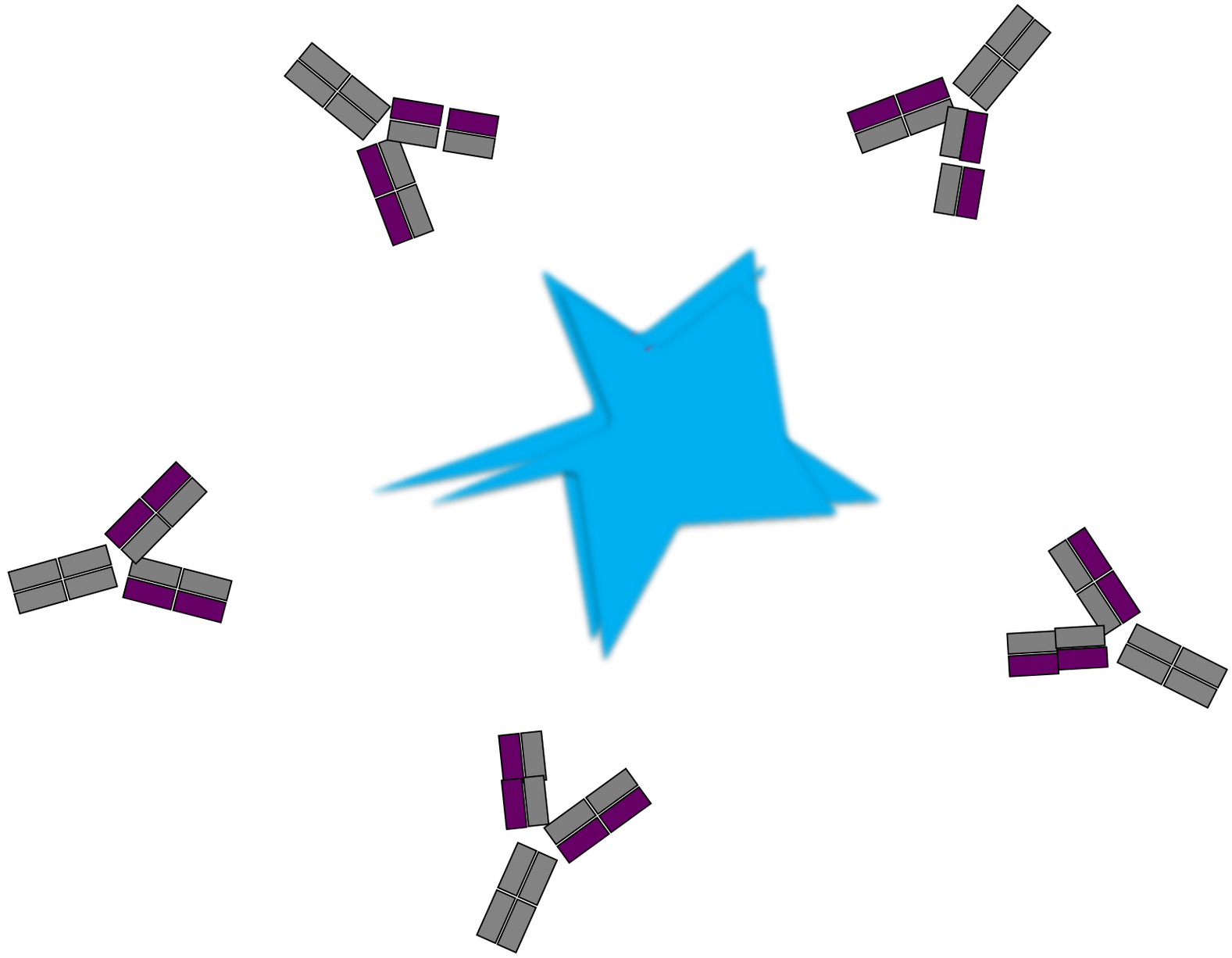
Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Antigen- Antikörper Reaktion (Bevacizumab, Ranibizumab)



Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

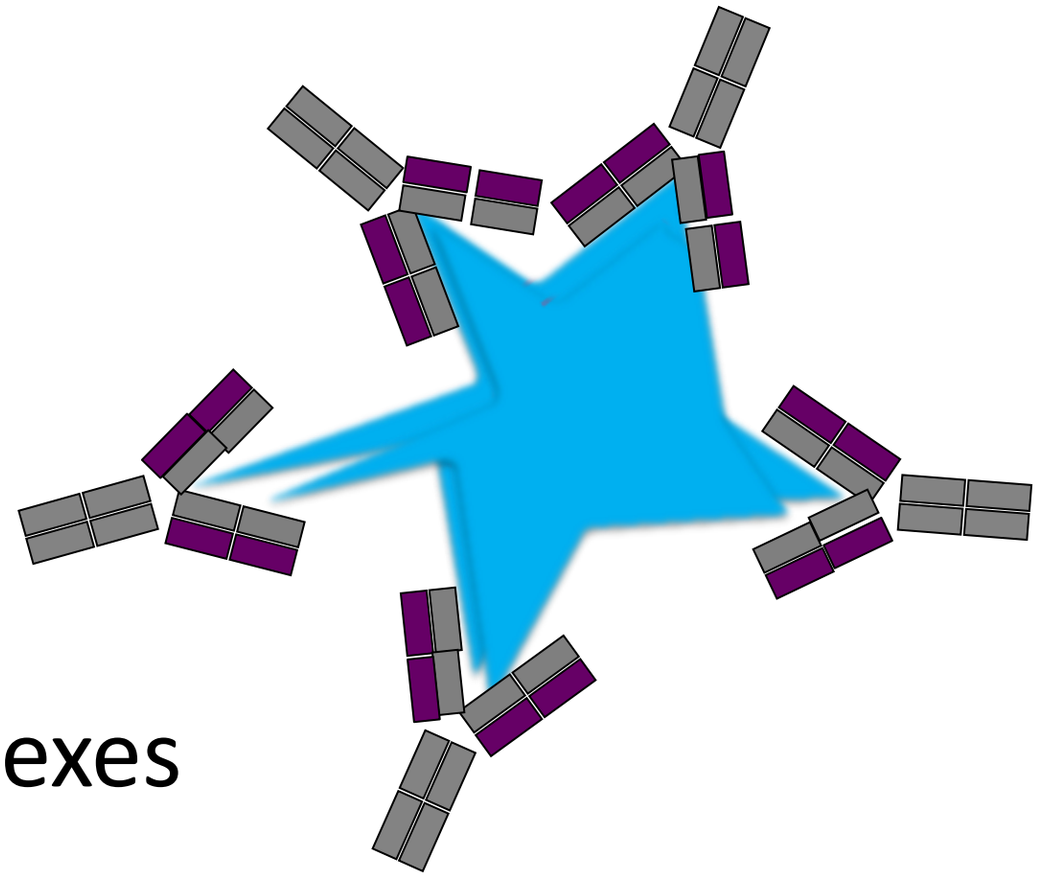
Antigen- Antikörper Reaktion (Bevacizumab, Ranibizumab)



Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Antigen-Antikörper Reaktion

Abformung eines Proteins durch ähnliche, nachgebildete Proteinstrukturen von Antikörpern

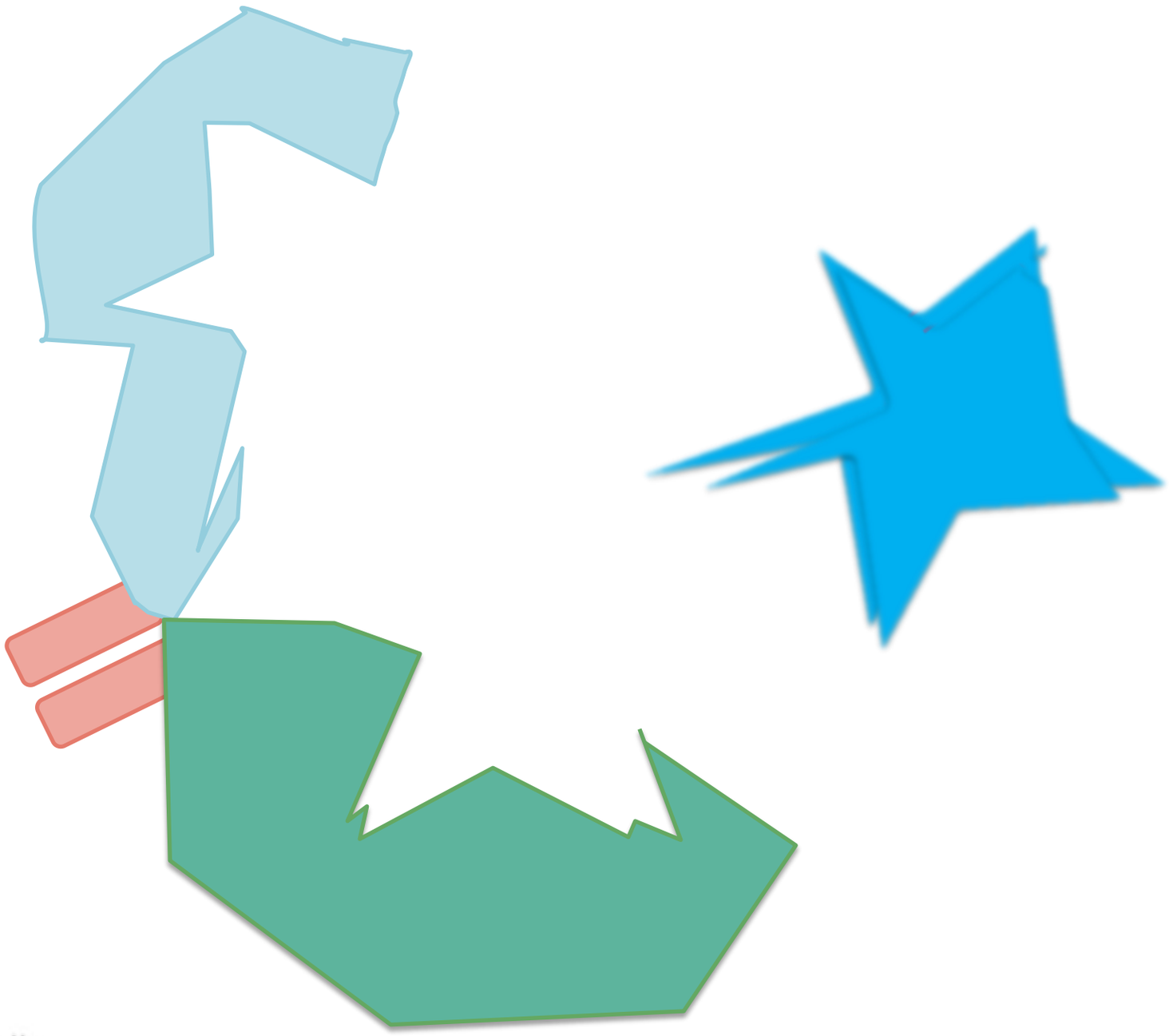


Immunologische Wirkung eingebettet in das Abwehrsystem. Damit entzündliche Wirkungen des Antigen-Antikörper Komplexes

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Signalprotein-Rezeptor Reaktion

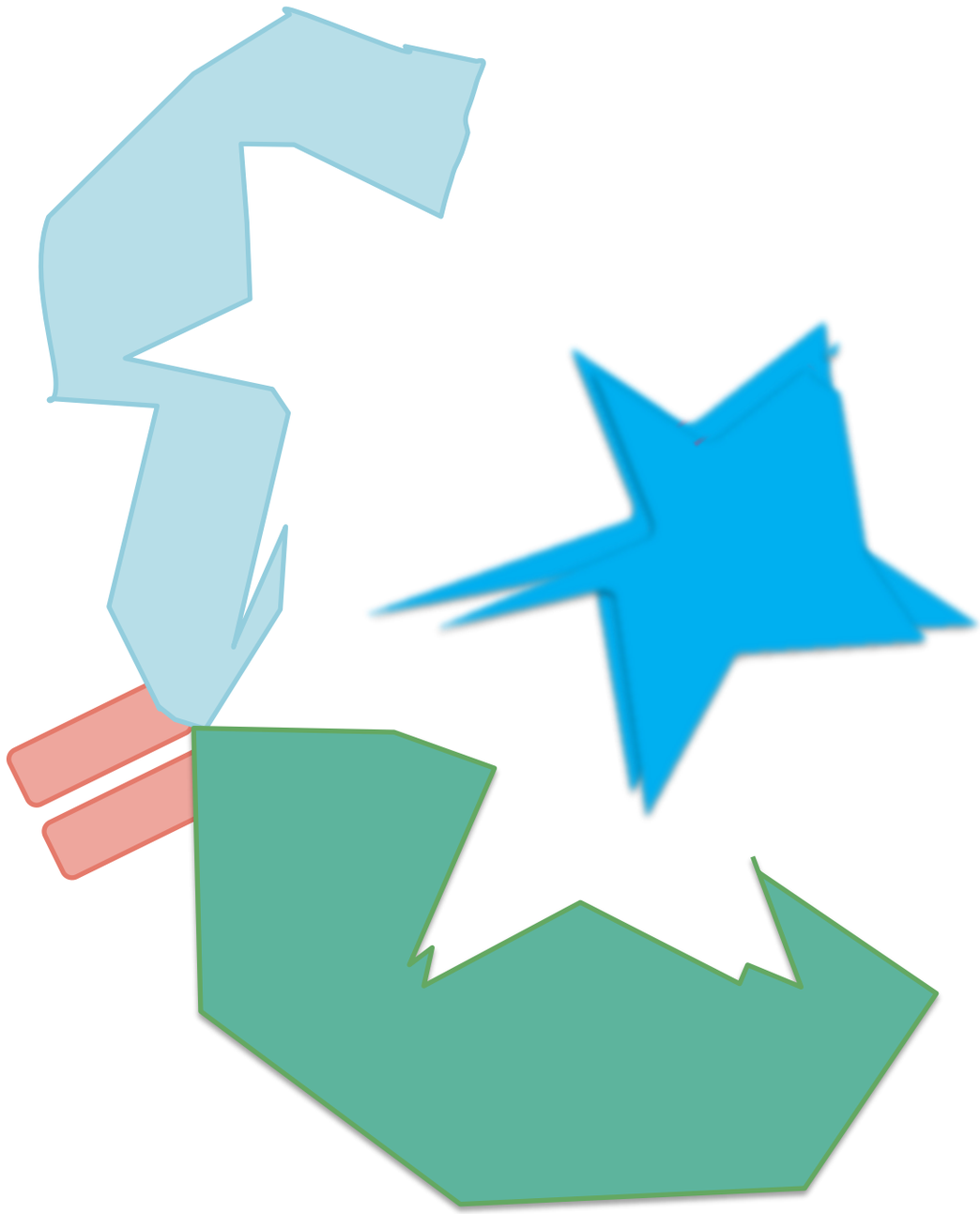
Trap („Mausefallen“ -Technologie) Aflibercept



Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

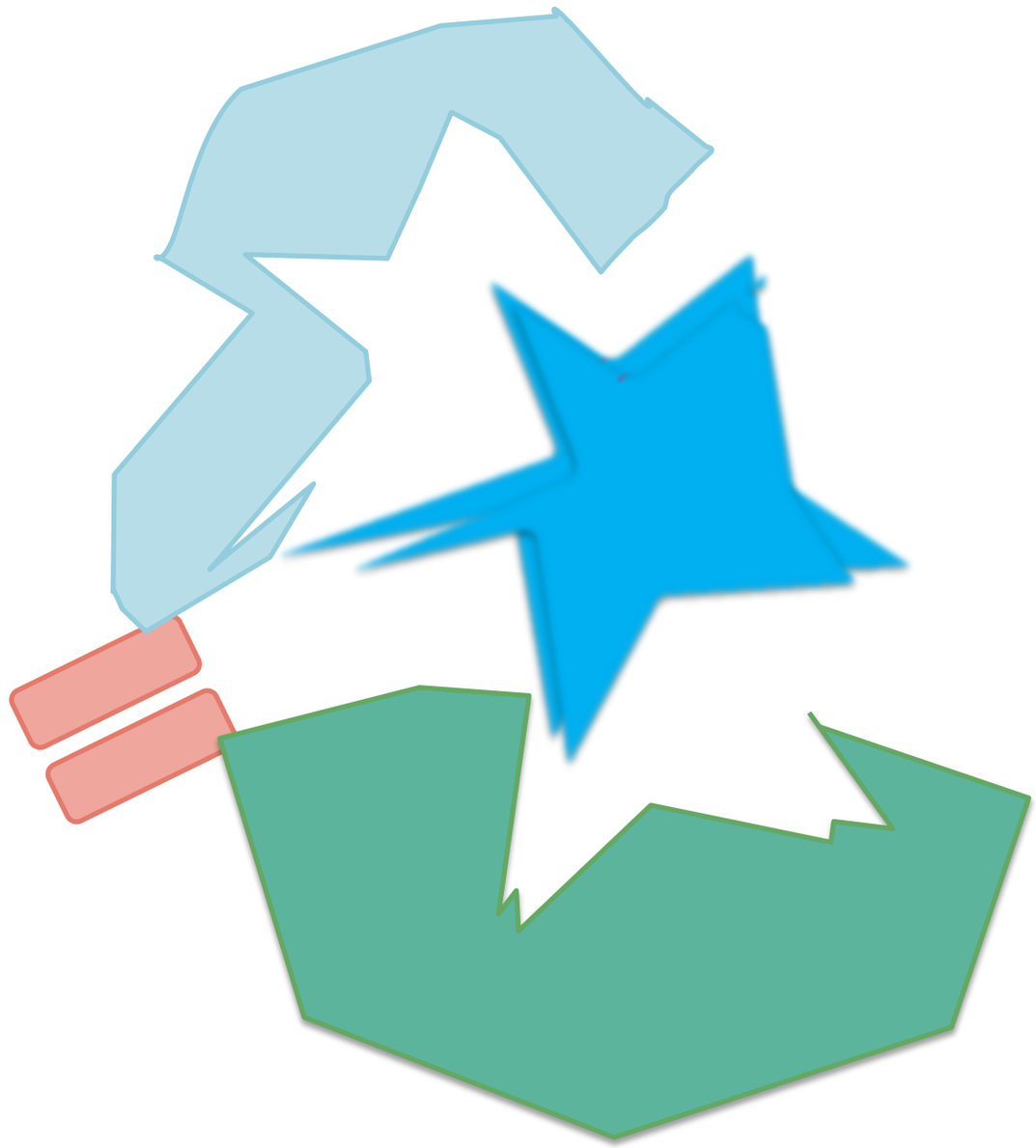
Signalprotein-Rezeptor Reaktion



Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

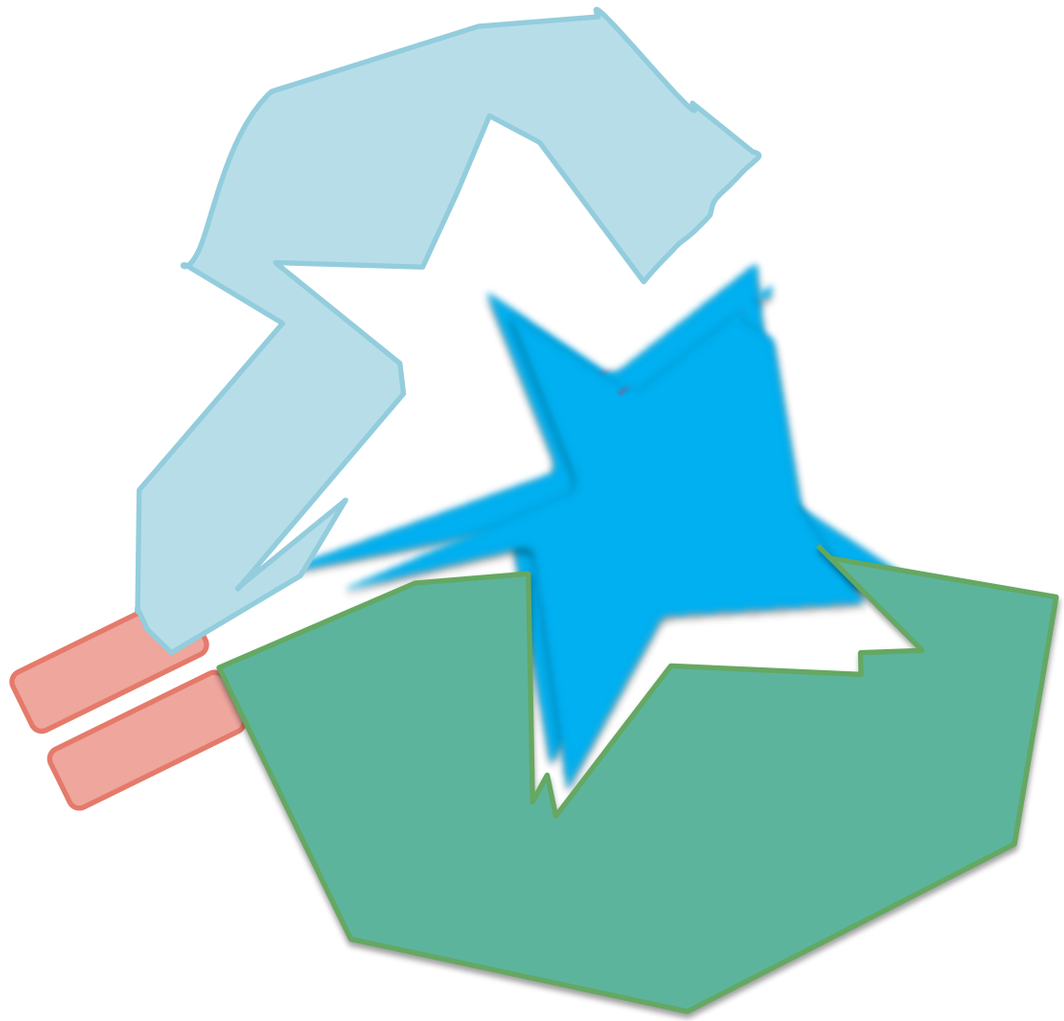
Signalprotein-Rezeptor Reaktion



Kliniken Köln

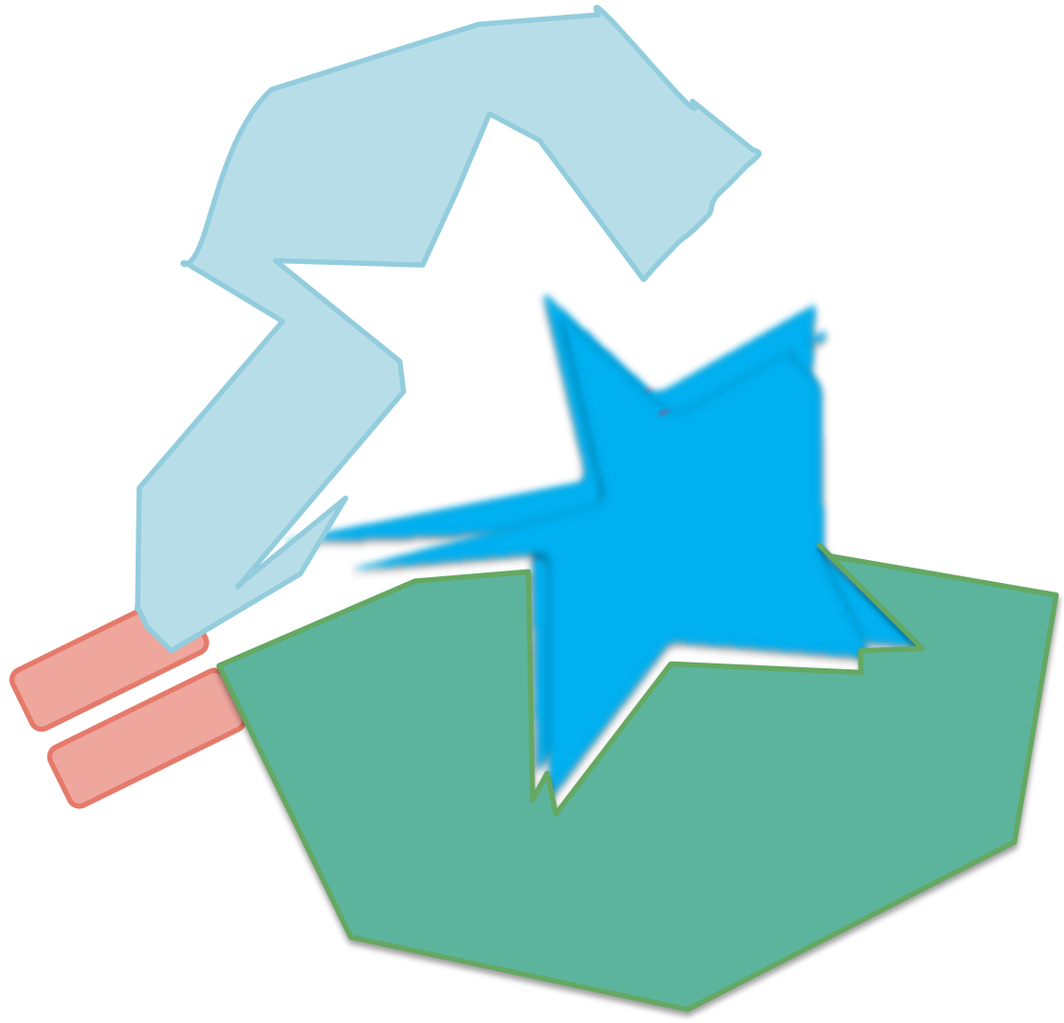
Beste Medizin für alle.

Signalprotein-Rezeptor Reaktion



Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Signalprotein-Rezeptor Reaktion

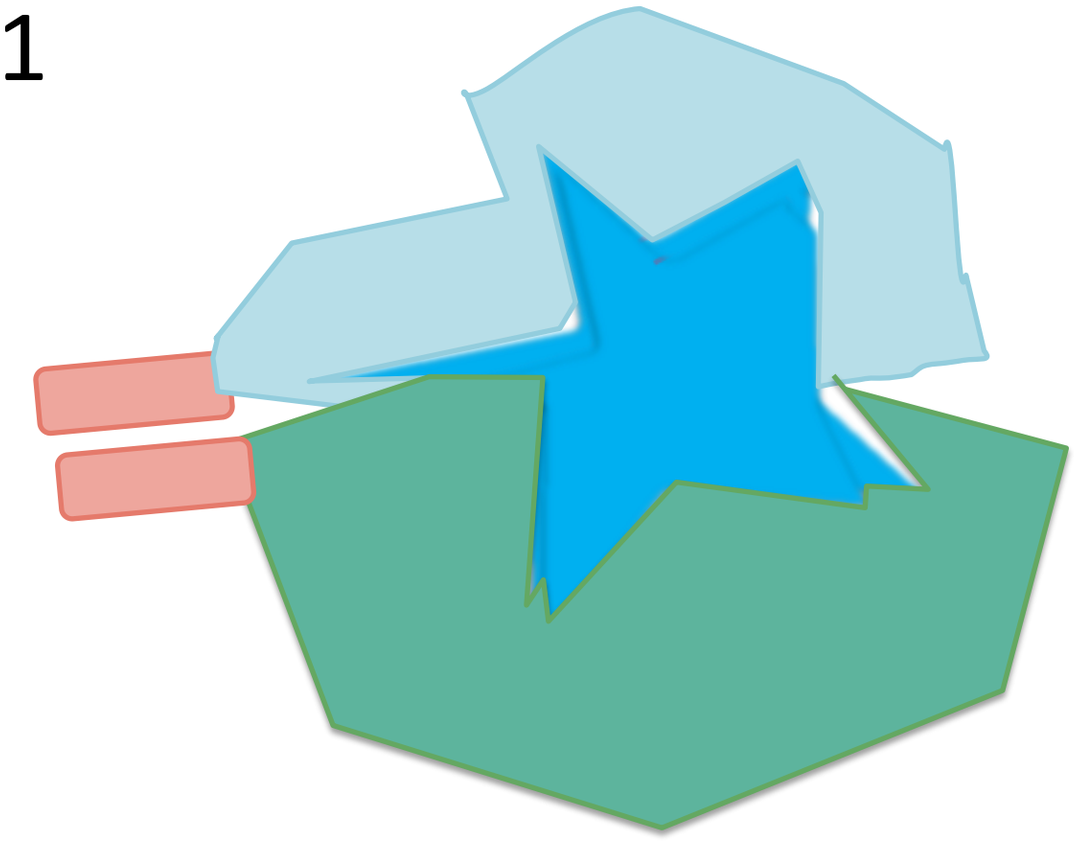


Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Signalprotein-Rezeptor Reaktion

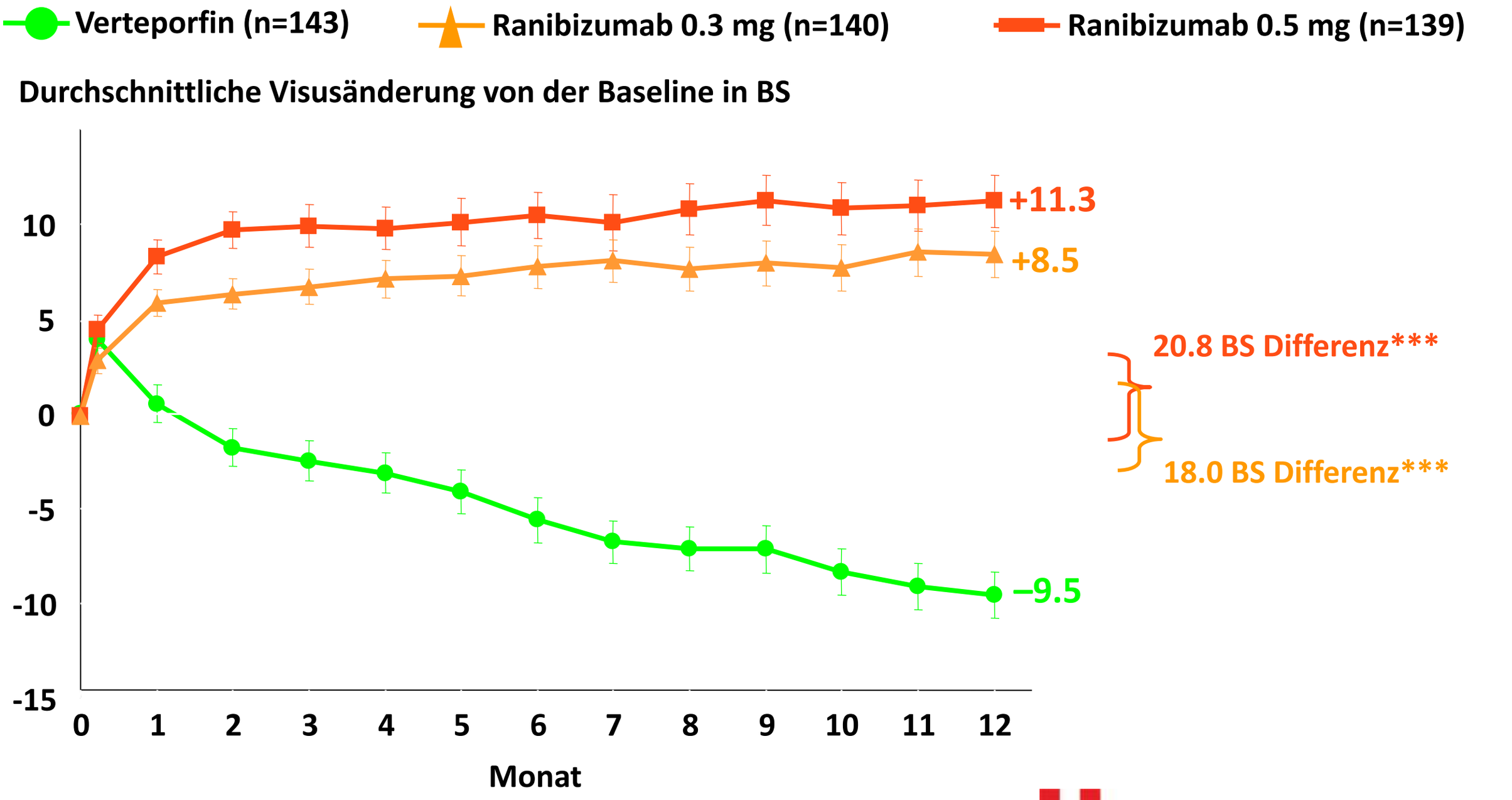
Der natürliche Rezeptor bindet seinen Botenstoff stöchiometrisch 1:1



Die biologische Signalkaskade wird ausgeschaltet. Damit führt die **Signal-Entkopplung nicht in eine Entzündung.**

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

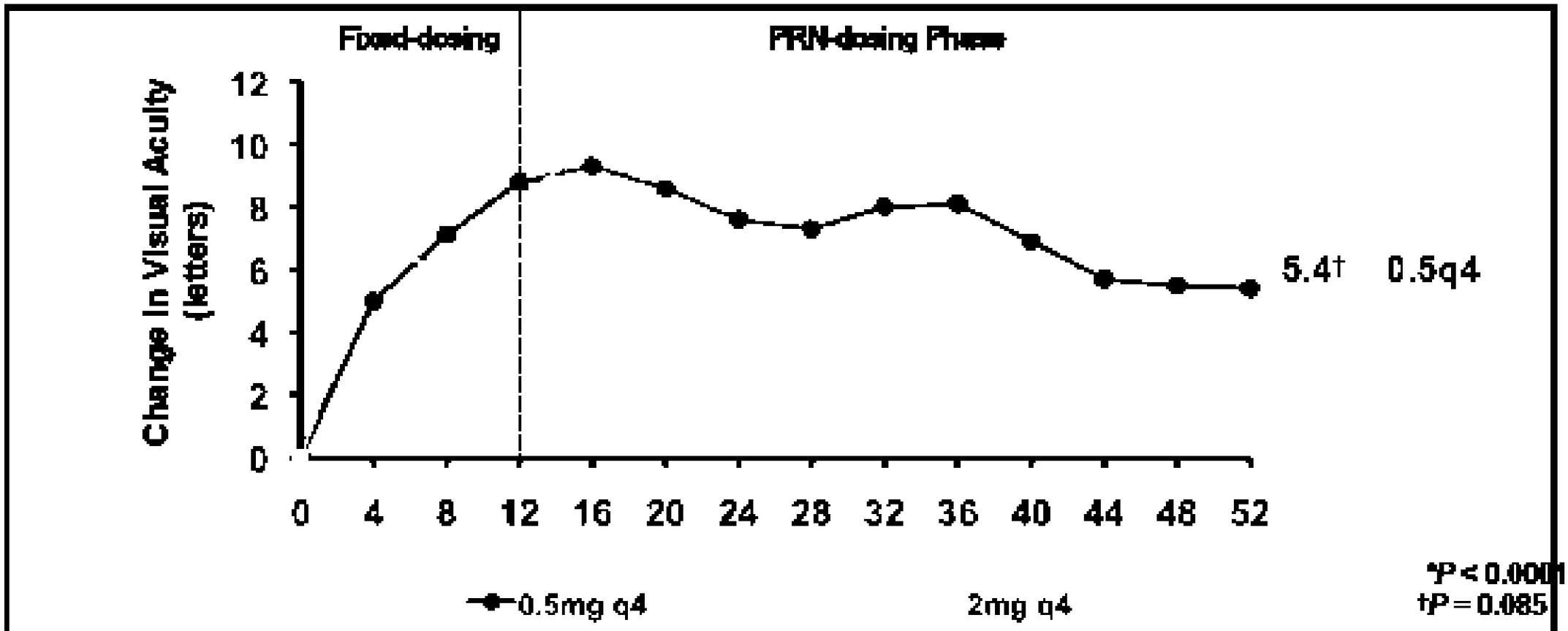
Anchor Studie
(vorwiegend klassisch: Lucentis vs PDT)



***p<0.0001 für Ranibizumab vs Verteporfin von Monat 1 bis 12

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Eylea: VEGF-TRAP Studie



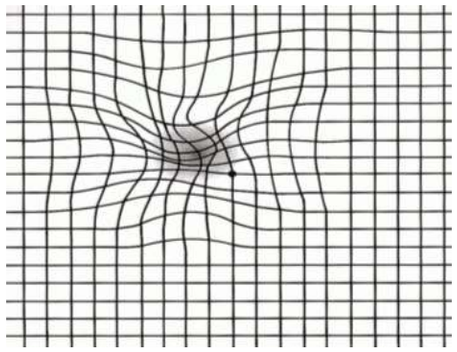
LOCF analysis; paired t-test; 0.5mg q4: n=32; 2mg q4: n=31

At 52 weeks, visual acuity was most improved for 2mg q4 week group demonstrating a statistically significant gain of 9.0 letters from baseline (*P*<0.0001). This group only required, on average, an additional 1.6 doses over 40 weeks in the PRN dosing phase.

REGENERON 13

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD



- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
  - Was gibt es Neues bei den etablierten Therapien?
  - Was bringt die Zukunft?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Wie viele Spritzen braucht man denn?
Wie lange muss behandelt werden?

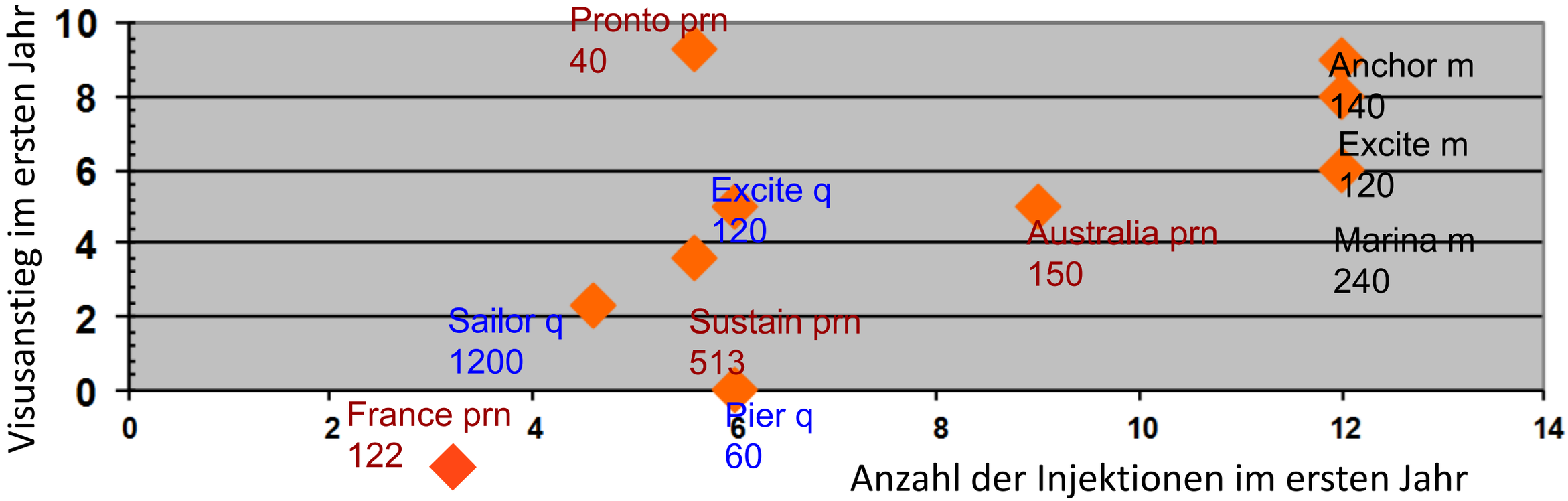
Das hängt vom Therapiekonzept ab!

- Pro re nata PRN
- Treat and Extend

Welchen Aufwand bedeuten diese Therapien?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Anzahl Injektionen im ersten Jahr im Vergleich zur Visusentwicklung



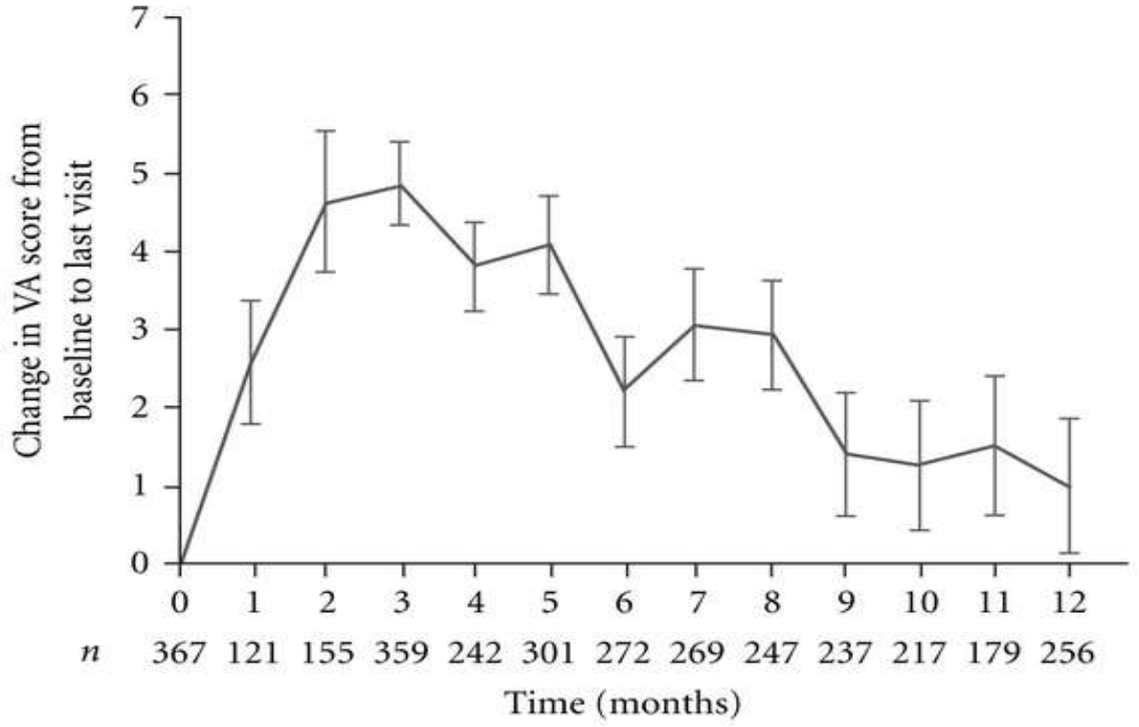
Freundliche Überlassung Prof. C. Framme Hannover

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

PRN: Realität in Schweden nationales Register

Multizenter, retrospektive Studie:

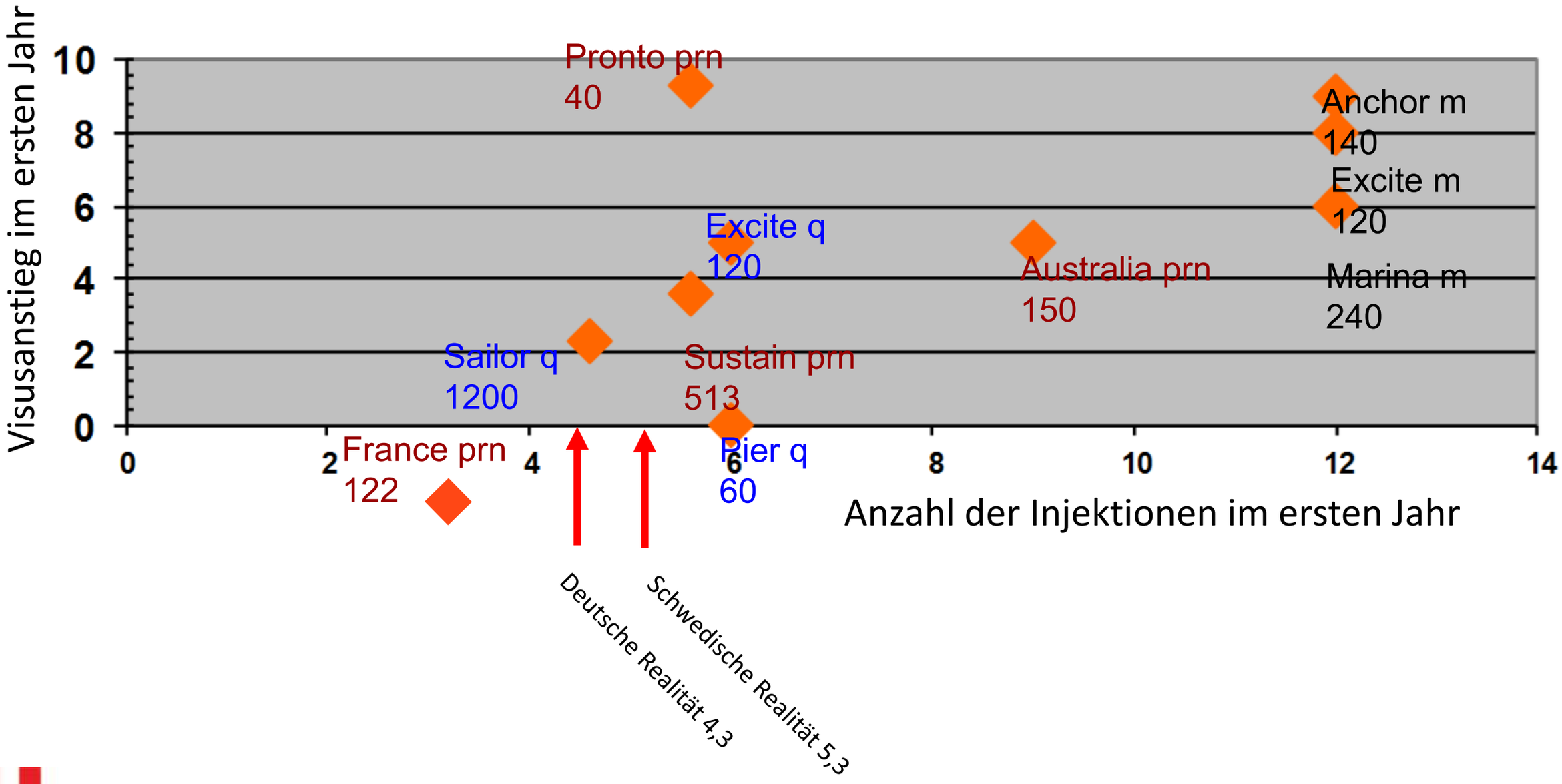
- 14000 Patienten
- **5,3 Injektionen** /12 Monate 2014 (ARVO)
- Visusgewinn: **+ 2 Buchstaben**



One-year outcomes using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: results of a prospective and retrospective observational multicentre study.Hjelmqvist L, Lindberg C, Kanulf P, Dahlgren H, Johansson I, Siewert A.J Ophthalmol. 2011;2011:

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Anzahl Injektionen im ersten Jahr im Vergleich zur Visusentwicklung



Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Behandlungsschemata bei AMD

1. Pro Re nata: derzeit empfohlen

   Kriterien: Visusabfall und/oder OCT freie Flüssigkeit

   - dann erneute Injektion mit

   Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept (Lucentis®, Avastin®, Eylea®)

2. Fixes Intervall (Möglichkeit der „trockenen Injektion“)

   - Zulassung für Aflibercept (Eylea®) im ersten Jahr 7 Injektionen

3. Treat and Extend

   - nicht zugelassen, aber sinnvoll

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Termine

1

Sehverschlechterung
Zufallsbefund

2

Termin beim
Augenarzt

3

Überweisung
OCT Angio

3

Diagnose AMD,
diabetische Makulopathie

3

Antrag an KK
Terminierung 1. Injektion

4

5

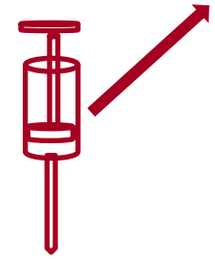
Kontrolltermin
beim Augenarzt
2-4 Tage

6

Visus OCT

7

Visus OCT



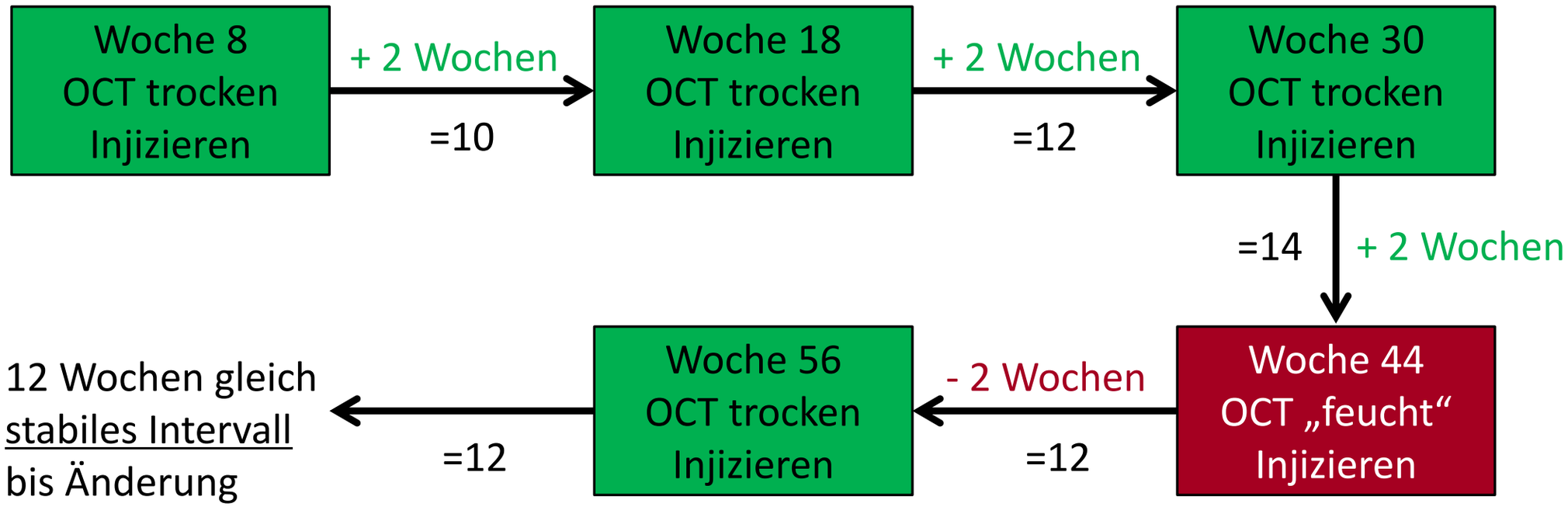
8

Kontrolltermin
bei Augenarzt
2-4 Tage

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Option: Treat & Extend

- Beispielhaft aus der Zulassung für die Behandlung von ZVT (Aflibercept)
- Injizieren und Intervall immer um 2 Wochen verlängern



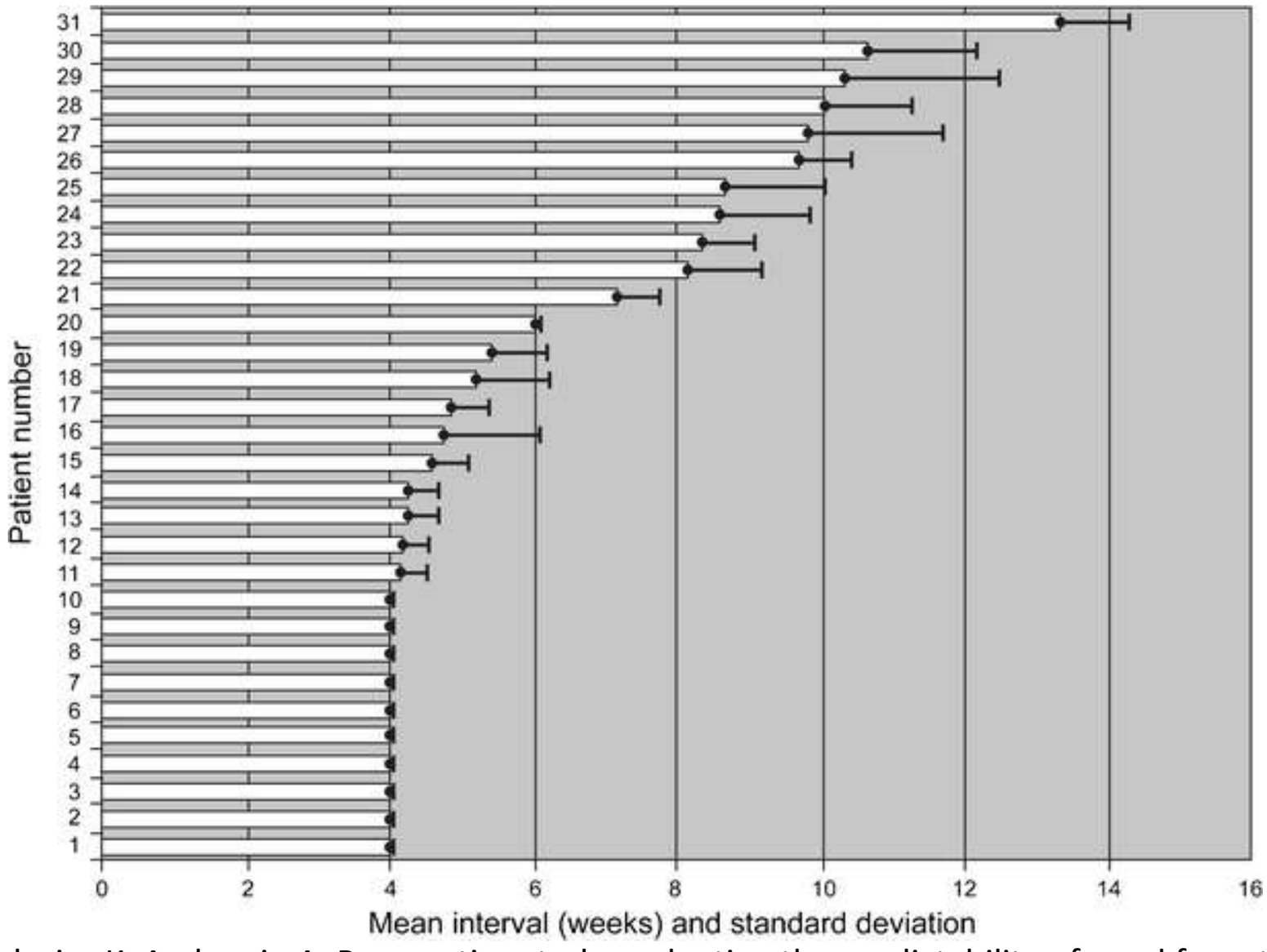
→ Re-Injektion bei trockener Netzhaut, Verhinderung des Sehverlustes

→ proaktives „Titrieren“ hin zum Zeitpunkt der Verschlechterung

→ mit Ranibizumab Verlängern der Intervalle wochenweise!

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Individuelle Wiederbehandlung (Ranibizumab; nach Upload) engmaschige Kontrollen Augen mit wAMD

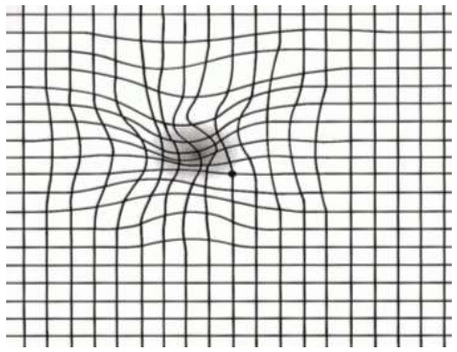


Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Mar;251(3):697-704.

Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

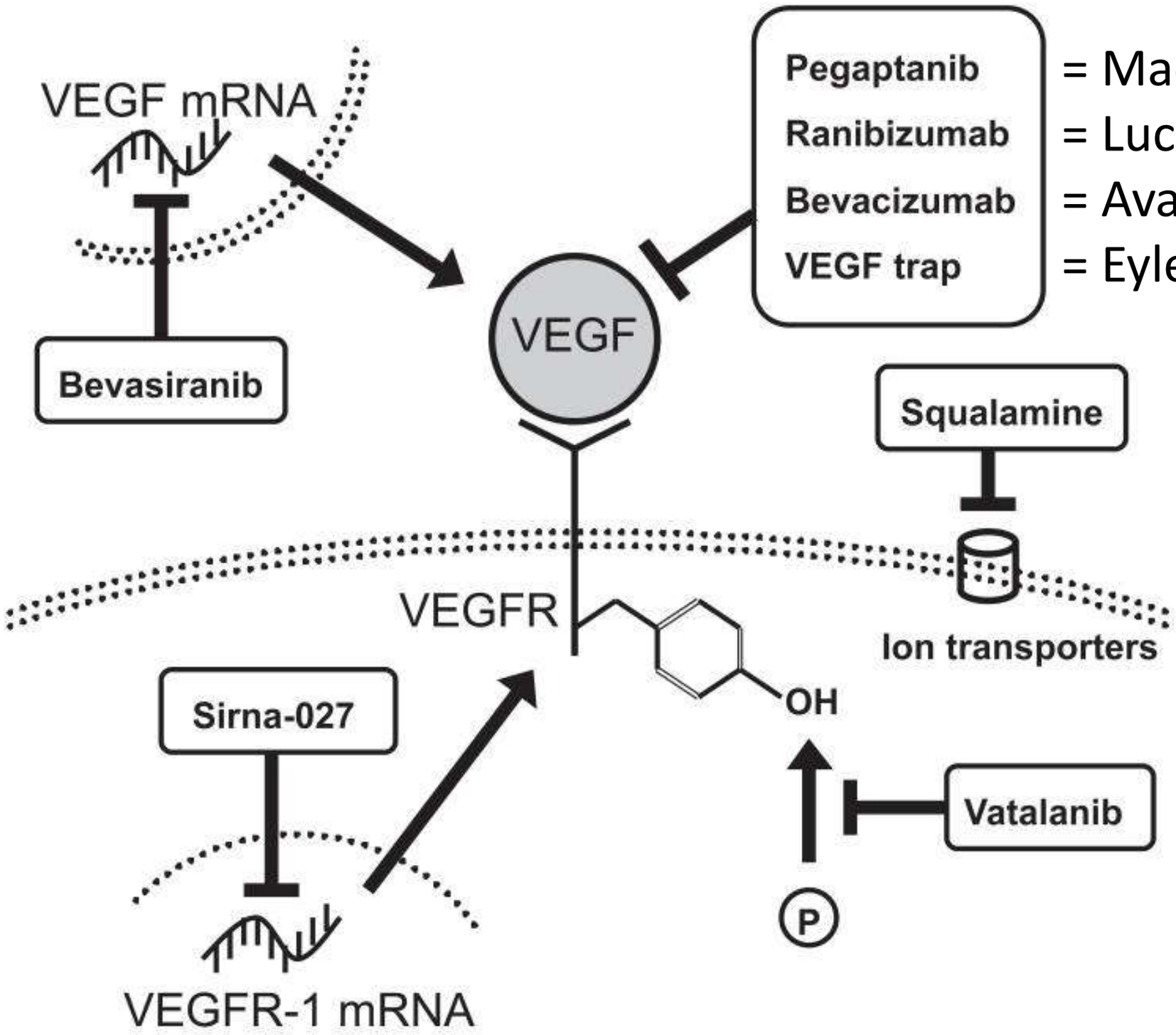
AMD



- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
  - Was gibt es Neues bei den etablierten Therapien?
  - Was bringt die Zukunft?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Erprobte und neue medikamentöse Therapien



Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

CNV bei AMD

Ausblicke I (ohne Zulassung)

- Small Interfering RNA (siRNA)
  - siRNA 027 (AGN211745) → VEGFR-1

    P. K. Kaiser, R. C. A. Symons, S. M. Shah et al., "RNAi-based treatment for neovascular age-related macular degeneration by Sirna-027," *American Journal of Ophthalmology*, vol. 150, no. 1, pp. 33–39, 2010.
  - siRNA PF-04523655 (REDD14) → mTOR (→ VEGF-A)

    Q. D. Nguyen, R. A. Schachar, C. I. Nduaka et al., "Evaluation of the siRNA PF-04523655 versus ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration (MONET Study)," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 9, pp. 1867–1873, 2012.
- Sonepcizumab → Shingosine-I-phosphat (SIP) Antikörper

  Lpath, Inc., *Efficacy and Safety Study of iSONEP with and with- out Lucentis/Avastin to Treat Age-Related Macular Degeneration (AMD) (Nexus)*, National Library of Medicine (US), Bethesda, Md, USA, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01414153.
- Squalamine lactate

  OhrPharmaceuticalInc., *EfficacyandSafetyofSqualamineLac- tate Eye Drops in Subjects with Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration (AMD)*, National Library of Medicine (US), Bethesda, Md, USA, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01678963.
- Palomid 529 → Akt/mTOR

  National Eye Institute (NEI), *Palomid 529 in Patients with Neo- vascular Age-Related Macular Degeneration*, National Library of Medicine (US), Bethesda, Md, USA.
- KH902 → alle VEGF-A Isoformen, PIGF, VEGF-B

  M. Zhang, J. Zhang, M. Yan et al., "A phase 1 study of KH902, a vascular endothelial growth factor receptor decoy, for exudative age-related macular degeneration," *Ophthalmology*, vol. 118, no. 4, pp. 672–678, 2011.
- AAV2-sFLT01 (viraler Vektor)

  M. Lukason, E. Dufresne, H. Rubin et al., "Inhibition of choroidal neovascularization in a nonhuman primate model by intravitreal administration of an AAV2 vector expressing a novel anti-VEGF molecule," *Molecular Therapy*, vol. 19, no. 2, pp. 260–265, 2011.

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

CNV bei AMD

Ausblicke II (ohne Zulassung)

- MP0112 → alle VEGF-A Isoformen

  Molecular Partners AG, A Phase I/II, Open-Label, Non- Controlled, Escalating Dose, Multicentre Clinical Trial Evaluating the Safety, Preliminary Efficacy, and Pharmacokinetics of MP0112 Injected Intravitreally in Patients with Wet Age Related Macu- lar Degeneration (AMD), National Library of Medicine (US), Bethesda, Md, USA, 2010, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01086761.

- Tyrosin Kinase Inhibitoren
  - Vatalanib → PDGFR/c-Kit receptor Kinase

    Novartis, N.C.I., Safety and Efficacy of Oral PTK787 in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD) (ADVANCE), National Library of Medicine (US), Bethesda, Md, USA, http://clinicaltrials.gov/show/NCT00138632.
  - Pazopanib → VEGFR, PDGFR/c-Kit

    GlaxoSmithKline, A Safety Study to Evaluate Pazopanib Eye Drops in Healthy Volunteers, National Library of Medicine (US), Bethesda, Md, USA, http://clinicaltrials.gov/show/ NCT01072214.

- Platelet Derived Growth Factor Antagonist: E10030 → PDGF-β

- Ophthotech Corporation, A Phase 1, Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of Intravitreous Injections of E10030 (Anti-PDGF Pegylated Aptamer) in Subjects with Neovascular Age-Related Macular Degeneration, 2012.
- Ophthotech Corporation, A Safety and Efficacy Study of E10030 (Anti-PDGF Pegylated Aptamer) Plus Lucentis for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, 2012.
- P. K. Kaiser, “Emerging therapies for neovascular age-related macular degeneration: drugs in the pipeline,” Ophthalmology, vol. 120, supplement 5, pp. S11–S15, 2013.

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

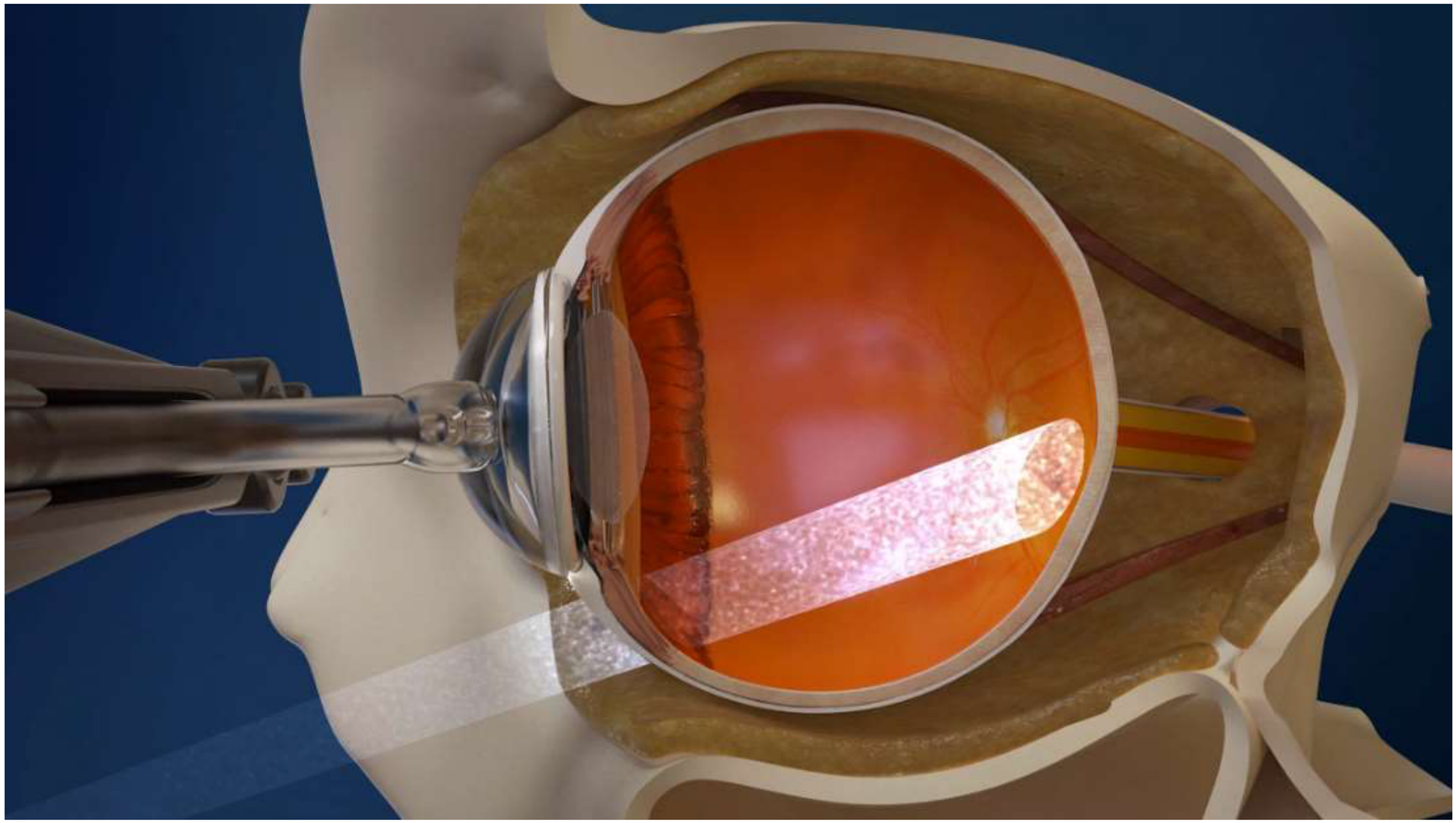
Oraya Therapie: Cyclotronbestrahlung Makuladegeneration

- Neue Therapie zur Einsparung von Injektionen
- Verfügbar als Kombinationstherapie mit Lucentis
- Anträge über Krankenkassen bei der Uniklinik Köln

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Oraya Therapie der feuchten Makuladegeneration

Lucentis plus Bestrahlung der Makula



Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Ergebnisse Oraya

- Verbesserung der Langzeitwirkung in späten Phasen der Behandlung mit Lucentis
- Einsparung von Injektionen
- Geringere Anzahl von Rezidiven

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Zusammenfassung feuchte AMD

- Eylea und Lucentis: derzeit beste zugelassene Therapie
  - Lucentis: jeden Monat
  - Eylea: 3 mal im Monatsabstand, dann alle 2 Monate
- Andere Therapien
  - Weniger gut wirksam, in manchen Fällen aber anzuwenden:
  - Photodynamische Therapie mit Verteporphin (wirksam, aber weitestgehend verlassen)
- Avastin: nicht zugelassen, aber genau so wirksam wie Lucentis
- Triamcinolon: nicht zugelassen, aber manchmal wirksam
- Oraya Cyclotron Bestrahlung in Kombination mit Lucentis: wirksam
- Strontium 90 additive operative: teure und unter Umständen gefährliche und wirkungslose Therapie (Lucentissparer, aber Operation)

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Was tun?

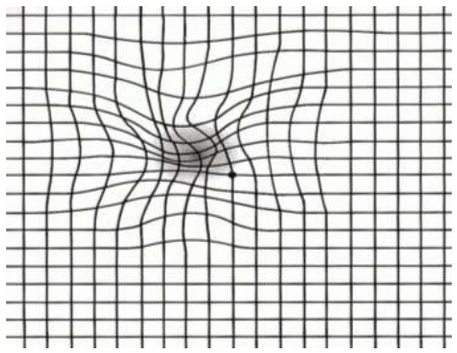
- Gehen Sie zu Ihrem Augenarzt!

- Wenn sie keinen Termin bekommen, dann bei Sehverschlechterung als Notfall zum Augenarzt oder in die Augenklinik gehen (z.B. Köln Merheim)!

- Zeit mitbringen! Butterbrot und ein Getränk mitnehmen und den Fahrer nach Hause schicken!

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD



- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Hilfen bei AMD

- Verstärkte Lesebrille (z.B. 20 cm Leseabstand)
- Verschiedenste Lupen (wie Lesestein, Leuchtlupen)
- Fernrohrlupenbrillen (schwierig)
- Bildschirmlesegeräte
- Vorlesegeräte
- PC mit Scanner, Braillezeile etc.
- Ihr Augenoptiker kann Ihnen weiterhelfen
- Schauen Sie sich hier auf der SightCity um!

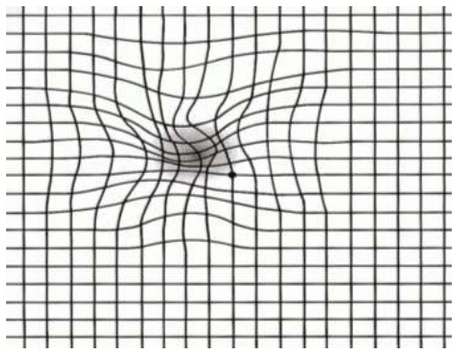
Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Was gibt es noch für Hilfen?

- Lebenspraktische Fertigkeiten Trainer (LPF)
- Mobilitätstrainer (ISIS e.V., Integrationsfachdienst Köln)
- Selbsthilfegruppen: PRO RETINA, DBSV
- Beratung und Verordnung durch den Augenarzt
- Berufsförderungswerke für Sehbehinderte und Blinde
- AMD Kurse des Iris e.V. Timmendorfer Strand

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

AMD



- Einleitung
- Was geht bei einer AMD im Auge vor?
- Wie erkenne ich eine AMD selber?
- Welche Ursachen und Risikofaktoren kennt man?
- Welche Untersuchungen führt der Augenarzt durch?
- Wie kann ich selber die AMD günstig beeinflussen?
- Welche Therapien gibt es derzeit?
- Welche Hilfsmittel kann ich benutzen?
- Wer hilft mir bei Sehbehinderung?

Kliniken Köln

Beste Medizin für alle.

Nützliche Adressen

- Berufsverband der Augenärzte: bva@augeninfo.de
- Wissenschaftliche Vereinigung für Augenoptik und Optometrie: info@wvao.org
- Berufsverband der Augenoptiker:
- Berufsverband der Rehabilitationslehrerinnen für Orientierung und Mobilität für Blinde und Sehbehinderte e.V. (BOMBS): www.bombs-online.de
- Berufsverband der Rehabilitationslehrerinnen für Blinde und Sehbehinderte e.V.-Lebenspraktische Fähigkeiten-: www.BvReha.org
- Berufsverband der Orthoptistinnen Deutschlands e.V.: www.orthoptistinnen.de
- Verband der Blinden-und Sehbehindertenpädagogen und- pädagoginnen e.V.: www.vbs-gs.de
  - Hier erhalten Sie die Adressen und Ansprechpartner für die Frühförderung blinder und sehbehinderter Kinder, Schulen für Sehbehinderte, Berufsförderungs- und bildungswerke.

Selbsthilfeverbände:

- PRO RETINA Deutschland e.V.: www.pro-retina.de
- Deutscher Blinden-und Sehbehindertenverband e.V.:www.dbsv.org
- Deutscher Verein der Blinden und Sehbehinderten im Studium und Beruf e.V. (DVBS) www.dvbs-online.de

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Strategien

- Vermeidung von genetisch determinierten Stoffwechselfehlern (Genreparatur)

- Vermeidung von Eliminiationshindernissen

- Vermeidung von mechanischer Belastung

- Vermeidung von Giftung durch spezifischen Lichtschutz

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Klinische Zukunftsmusik

In der Frühphase einer Erkrankung:

1. Vitrektomie (minimalinvasiv 25 – 28 G)
2. Entlastung vitreo-retinaler Traktionen
3. Subretinale Injektion der entsprechenden Reparaturgene
4. Lichtschutz

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.

Kontrollieren Sie den Erfolg der Behandlungen

- Selbstkontrolle durch Patientenbroschüre (siehe Auslage)

- Selbstkontrolle durch Selbstuntersuchung im Internet www.amd-sehtest.de

- Unter www.acto.de „Service“ finden Sie diesen Vortrag im Netz zum Download

Kliniken Köln
Beste Medizin für alle.