



HEALTH & SCIENCE

Das Magazin von Novartis für ihre Kunden in der Schweiz

- Lucentis® und altersbedingte Makuladegeneration
- Optimierte Therapie des Typ-2-Diabetes mit Galvumet®
- Chronische Myeloische Leukämie: Imatinib und Nilotinib bewähren sich weiter
- Novartis R&D Academy: Respiratory Challenge
- Happy Birthday, Voltaren Emulgel®!
- Sandoz Pharmaceuticals: Ein pharmakologischer Update zu Clopidogrel

Lucentis® und altersbedingte Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine Erkrankung der Netzhautmitte, die die Sinneszellen der Netzhaut (Photorezeptoren), das Pigmentepithel, die Bruch'sche Membran und die darunter liegende Aderhaut betrifft. Ab einem Alter von 60 Jahren, selten vorher, kann der Augenarzt entsprechende Veränderungen beobachten, lange bevor der Patient Symptome bemerkt. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko kontinuierlich an, eine AMD mit Beeinträchtigungen des Sehens zu entwickeln. Genetische Faktoren beeinflussen das individuelle Risiko, d.h. auch den Zeitpunkt des Auftretens einer AMD. Vermutlich würde aber jeder Mensch, wenn er alt genug würde, eine AMD entwickeln. AMD betrifft bis zu 20% der Menschen jenseits des 65sten Lebensjahres und ist die häufigste Ursache einer schweren Sehbehinderung im Alter.



Autor: Professor Justus Garweg
Berner Augenklinik am Lindenhofspital
www.augenklinik-bern.ch

Der Autor spendet sein Honorar dem Verein zur Unterstützung der Augenabteilung des Hôpital Albert Schweitzer, Deschapelle, Haiti.
www.hopitalalbertschweitzer.org

Novartis Pharma Schweiz verdoppelt den Betrag.

Als Makula bezeichnet man den sogenannten gelben Fleck oder die Stelle des schärfsten Sehens im Zentrum der Netzhaut. Ohne funktionierende Makula wird das Fixieren von Gegenständen, Lesen, Schreiben, Erkennen von Gesichtern, Fernsehen unmöglich.¹ Exakt diese Region der Netzhaut ist von der AMD betroffen. Die Beeinträchtigung der Makula betrifft das Blickfeld zur Seite nicht. D.h. das Sehen in die Ferne, Tätigkeiten im Haushalt oder Garten sind wenig beeinträchtigt. Die Gefahr einer kompletten Hilflosigkeit oder Erblindung besteht nur sehr selten bei schweren Verläufen, allerdings kann z.B. die Fähigkeit, Auto zu fahren, verloren gehen.

Es werden zwei Formen der AMD unterschieden: Die trockene AMD – sie macht 85-90% der Fälle aus – führt zur langsamen Verschlechterung der Sehfunktion im Verlauf etlicher Jahre bis Jahrzehnte, eine Therapie gibt es für diese Form nicht. Die feuchte AMD entsteht bei 10-15% der Patienten aus der trockenen Form. Sie verläuft aggressiver und führt zu einer raschen Verschlechterung des Sehvermögens. Feuchte AMD ist für den Grossteil schwerer Sehbeeinträchtigungen bis hin zum Verlust des zentralen Sehens verantwortlich.¹

Man könnte sich fragen, warum diese Erkrankung gerade die Netzhautmitte und nicht andere Bereiche der Netzhaut trifft. Die hohe Anfälligkeit resultiert aus der Anatomie der Netzhautmitte, die auf eine maximale Sehschärfe-Leistung spezialisiert ist. Um diese zu erreichen, fehlen in der Makula die Blutgefässe, die ein optimales Sehen beeinträchtigen würden. Somit ist die Ernährung und Sauerstoffversorgung dieses Areal nur indirekt über das Pigmentepithel und die Aderhaut gegeben, die hinter der Netzhaut liegen. D.h. alle Versorgungswege sind lang und anfällig für altersabhängige Veränderungen, insbesondere Ablagerungen, die zu Diffusions-Barrieren führen.

Mit der hohen Sehleistung geht eine Vielzahl Stoffwechselprozesse einher, deren Abfallprodukte in jungen Jahren gut abtransportiert werden können. Mit zunehmendem Alter nimmt die Entsorgungskapazität aber ab, Abfallstoffe bleiben unter der Netzhaut liegen und es kommt zur Verdickung der Bruch'schen Membran, einer Schicht zwischen der Makula und der Ader-

haut. Diese Barriere beeinträchtigt die Ver- und Entsorgung des Stoffwechsels der Makula.¹

Klinisch zeigen sich dann gelbe Flecken am Augenhintergrund, die man als Drusen bezeichnet. Vereinzelt kleine Drusen finden sich bei vielen über 50-Jährigen. Nimmt deren Zahl und Grösse zu, wächst das Risiko für die Funktion der Makula. Zusammen mit Veränderungen in den Zellen des Pigmentepithels kann dieser Zustand rasch zu einer AMD fortschreiten. Ist die Funktion noch nicht gestört und bleiben die Veränderungen vom Patienten unbemerkt, spricht man von altersbedingter Makulopathie, eine Behandlung ist nicht erforderlich. Erst wenn die Veränderungen zu einem schlechteren Kontrast- und Dunkelsehen oder gar Rückgang der Sehschärfe und später auch zu Problemen beim Lesen führen, spricht man von einer AMD.¹

Die genaue Ursache der AMD ist ungeklärt. Neben dem Alter wurden weitere Risikofaktoren gefunden. So z.B. eine genetische Disposition (Eltern und/oder Geschwister haben auch eine AMD), Rauchen (auch Ex-Raucher), Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämie), Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, eine helle Regenbogenhaut (Iris) und starke (ungeschützte) Sonnenexposition im Lauf des Lebens. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Sehr gefährdet ist ein Auge auch dann, wenn bereits das andere erkrankt ist.¹

Für die Therapie ist eine Unterscheidung zwischen der trockenen oder nicht-exsudativen und der feuchten oder exsudativen Form entscheidend. Die nicht-exsudative Form ist die Folge einer Atrophie des Pigmentepithels, der feinen Aderhaut-Gefässe (Choriokapillaris) und der Sinneszellen der Netzhaut. Für diese Form gibt es bisher keine etablierte Behandlungsmöglichkeit.¹

Bei der exsudativen Form findet man zusätzlich zu den von der trockenen Form bekannten Veränderungen infolge der beeinträchtigten Sauerstoffversorgung neugebildete Blutgefässe (Neovaskularisationen), die aus der Aderhaut unter die Netzhaut einwachsen. Diese Gefässe sind ein Versuch der Netzhaut, den durch die Barrieren bedingten Sauerstoffmangel auszugleichen. Die neuen Gefässe sind jedoch undicht und instabil, sodass Blutbestandteile in die Netzhaut austreten können. Durch Flüssigkeitsansammlung (Ödem) in der Netzhaut

kommt es zu einem verzerrten, unscharfen Nebelsehen. Langfristig führt das Austreten von Blutbestandteilen zu einer Vernarbung der Netzhautmitte, diese Areale der Netzhaut sind dann blind.¹

Als Auslöser der Neovaskularisation gilt die vermehrte Ausschüttung des Gefäss-Wachstumsfaktors (**V**ascular **E**ndothelial **G**rowth **F**actor = VEGF). Die Hemmung von VEGF mit spezifischen Angiogenese-Hemmern (Lucentis®) führt zur Abdichtung oder gar Rückbildung der neu eingewachsenen Gefässe. Mit Lucentis steht ein Medikament zur Verfügung, das die Behandlung der feuchten AMD revolutioniert hat. Mit Lucentis ist es nicht nur möglich, einen Sehschärfeverlust zu verhindern, sondern in vielen Fällen sogar die Lesefähigkeit zu erhalten und eine Sehverbesserung herbeizuführen.¹

Das wichtigste Kriterium für den Erfolg der Therapie ist die möglichst frühe Diagnosestellung. Hier sind auch die Hausärztinnen und -ärzte gefordert. Mit dem Augenspiegel können diese bereits eine Verdachtsdiagnose stellen, wenn sie gelbe Flecken (Drusen oder Eiweiss-Exsudate) oder Blutungen sehen. Findet sich zusätzlich im Amsler-Netz (www.Feuchte-AMD.ch) eine Verziehung der Gitterlinien, besteht der Verdacht einer AMD. Dann sollte kurzfristig (innerhalb Tagen bis weniger Wochen) vom Augenarzt der Augenhintergrund untersucht werden (Ophthalmoskopie). Wenn sich dabei eine Schwellung der Netzhaut mit Blutungen und Eiweiss-Ablagerungen in der Netzhaut findet, ist die Diagnose einer feuchten AMD so gut wie sicher. Eine Fluorescein-Angiographie (Farbstoffuntersuchung der Netzhautgefässe auf Leckagen und Gefässneubildungen) kann dann zur Bestätigung der Diagnose und zur Beurteilung der Lokalisation und Ausdehnung von Neovaskularisationen unter der Netzhaut durchgeführt werden.

Ist die Diagnose gesichert, werden in monatlichen Abständen drei Lucentis-Injektionen in den Glaskörper des betroffenen Auges gegeben. Anhand des OCT (Optisches Coherenz-Tomogramm) kann die Rückbildung der Flüssigkeit in der Netzhaut und damit der Bedarf an weiteren Injektionen beurteilt werden. In der Regel sind im ersten Jahr 6-8, maximal 12 Injektionen erforderlich, um ein optimales Sehschärfe-Ergebnis zu erzielen.

In zwei grossen Studien (MARINA und ANCHOR) wurde gezeigt, dass monatliche Injektionen in das Auge

kaum Nebenwirkungen haben und gut vertragen werden. Im Mittel wird mit diesem aggressiven Behandlungsschema ein Sehschärfegewinn von zwei Zeilen erreicht, was in vielen Fällen sogar eine weitgehend uneingeschränkte Sehfunktion mit Erhaltung der Fahrtauglichkeit/Lesefähigkeit bedeutet.²

Wenn hingegen nicht monatlich (und ungeachtet des klinischen Bildes) injiziert wird, sondern nur aufgrund der Beobachtung des Wiederaufflammens der Erkrankung (klinisch oder per OCT), oder wenn die Behandlungsintervalle zu lang sind, bedeutet dies zwar weniger Injektionen (5 bis 6), aber auch einen geringeren Sehschärfegewinn, wie in drei Studien (PIER, SUSTAIN, EXCITE) gezeigt wurde.²

Da monatliche Injektionen enorme logistische Probleme für Patienten und Angehörige, aber auch die betreuenden Ärzte mit sich bringen, hat sich im klinischen Alltag der Kompromiss «möglichst viel Gewinn bei wenig Spritzen» durchgesetzt. Um das Risiko für Verschlechterungen niedrig zu halten, muss jedoch monatlich untersucht (und, soweit erforderlich, injiziert) werden. Dieses Vorgehen ist ein Kompromiss zwischen optimalem Sehschärfe-Resultat und möglichst geringer Belastung für die Patienten. Langfristig wird bei dieser flexiblen Dosierung von Lucentis eine deutlich geringere Stabilität der Sehschärfe erzielt, als bei maximaler Therapie wie in MARINA und ANCHOR.

Grundsätzlich lässt sich das Fortschreiten der feuchten wie auch der trockenen AMD langfristig (d.h. über viele Jahre) nicht verhindern oder rückgängig machen. Die Elimination der beeinflussbaren Risikofaktoren (z.B. Rauchen) sowie möglicherweise eine vitaminreiche Ernährung kann aber vielleicht ein Fortschreiten verzögern. Die Kombination bestimmter Antioxidantien (insbesondere Lutein) und Nahrungsergänzungstoffe (vor allem Zink) kann möglicherweise den Übergang von einer trockenen in eine feuchte Verlaufsform hinauszögern, wobei über die Nebenwirkungen einer langfristigen Behandlung noch Unklarheit besteht.³ Inzwischen sind verschiedene Präparate auf dem Markt, wobei OcuVite® Lutein und Vitalux®Plus den grössten Marktanteil aufweisen. Auch Ginkgo-biloba-Extrakte und Heidelbeer-Extrakte werden als Behandlung für die AMD erwähnt, sind aber zu wenig untersucht und sollten deshalb nicht empfohlen werden.

Referenzen

- 1 K.M. Gehrs, D.H. Anderson, L.V. Johnson and G.S. Hageman, Age-related macular degeneration-emerging pathogenetic and therapeutic concepts, *Annals of Medicine*, 2006, Vol. 38, No. 7, 450-471
- 2 P. Mitchell, J.F. Korobelnik, P. Lanzetta, F.G. Holz, C. Prunte, U.M. Schmidt-Erfurth, Y. Tano and S. Wolf, Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials, *Br J Ophthalmol*. 2009, 94:2-13.
- 3 J. Evans, Antioxidant supplements to prevent or slow down the progression of AMD: a systematic review and meta-analysis, *Eye (Lond)*. 2008 Jun; 22(6):751-60

Weitere Auskünfte:

Dominique Bucher
Product Manager
Novartis Pharma Schweiz AG
Postfach, 3001 Bern
Telefon 031 377 54 37
dominique.bucher@novartis.com

Abbildung 1: Schnitt durch das Auge:
Der dunkle Fleck im Augenhintergrund ist die Makula – Der Ort des schärfsten Sehens.

Abbildung 2: Trockene Makuladegeneration mit grossen, konfluierenden Drusen.

Abbildung 3: Feuchte altersbedingte Makuladegeneration mit harten Exsudaten und Blutungen.

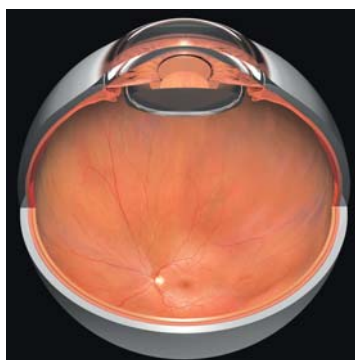


Abbildung 1



Abbildung 2



Abbildung 3