

Behandlung retinaler Venenverschlüsse

Erstaunliche Erfolge dank neuer Strategie

ZÜRICH – Retinale Venenverschlüsse und deren Behandlung standen im Mittelpunkt des Beitrages von Professor Dr. Justus Garweg, Bern, am 6. Swiss Retina update. Welche Massnahmen stehen zur Verfügung? Was ist damit zu erreichen und welchen Stellenwert haben sie? Im Folgenden ein Überblick.

Retinale Venenverschlüsse stellen nach dem Diabetes mellitus die zweithäufigste Gefässerkrankung der Netzhaut dar. Sie werden in der Regel erst mit einer Verzögerung von mehreren Wochen symptomatisch und manifestieren sich durch eine mehr oder weniger deutliche Visusminderung. Der klinische Verlauf ist extrem variabel und reicht von spontaner Vollremission der Symptome bis zur Erblindung infolge vasoproliferativer Sekundärveränderungen mit Glaskörperblutung und nicht beherrschbarem Sekundärglaukoms. Dies wird durch den Schweregrad des primären Venenverschlusses sowie die sekundären Kapillarbett-Ausfälle und das konsequente Netzhautödem bestimmt, sodass es nicht überrascht, dass es mit Ausnahme primär vorwiegend ischämischer Verschlüsse anhand des primären Netzhaut-Befundes kaum vorhersagbar ist.



Prof. Dr. Justus Garweg

Auslösende Faktoren

Ursächlich stehen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus sowie eine Augendruckhöhung als wichtigster lokaler Faktor dahinter. Interessanterweise wird ein Pseudoexfoliationssyndrom in bis zu 20 % der Fälle gefunden. Eine Gefässpathologie, eine Hemodyskrasie mit Poliglobulie, ein paraneoplastisches Phänomen oder eine Thrombophilie und Hyperkoagulabilität hingegen liegen in je weniger als 2 bis 3 % vor. Bei zugrundeliegender Gerinnungsstörung mag die Familienanamnese positiv sein oder bereits ein Zweiteignis nach Thrombose andernorts vorliegen. Wegen der erheblichen Konsequenzen muss immer auch an ein Antiphospholipidsyndrom (z.B. Lupus erythematodes oder Morbus Behçet) gedacht werden.¹

Was sagen kontrollierte klinische Studien?

Die nur kleine Zahl kontrollierter klinischer Studien zum Thema retinaler Gefässverschlüsse steht im Wi-

derspruch zu der klinischen Bedeutung der Erkrankung. Dies mag an der hohen Variabilität des klinischen Verlaufes liegen, die eine sehr hohe Patientenzahl für klinische Studien voraussetzt, um Therapieeffekte zu zeigen. Die ältesten Studien liegen zur Hämodilution vor, für die ein positiver Effekt bei nicht-ischämischem Zentralvenenverschluss gezeigt wurde.² Betrachtet man jedoch sämtliche Zentralvenenverschlüsse, ist der Effekt der Hämodilution weniger offensichtlich, möglicherweise zeigt die Hämodilution sogar eher einen negativen Effekt.³ Heparinoide wirken sich positiv auf den Visus aus und reduzieren leicht das Risiko einer Irisrubeose im Vergleich zu Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure*.⁴ Eine Thrombolyse sowohl mit intravitreal als auch mit intravenös appliziertem rekombinantem Tissue Plasminogen Activator (rTPA) und systemischen Heparinoiden scheint sich auf den Visusverlauf positiv auszuwirken.⁵ Dies geht jedoch nicht mit einer Reduktion neovaskulärer retinaler Gefässveränderungen einher, was zeigt, dass der Effekt kaum auf einer wesentlich verbesserten Reperfusion der verschlossenen Gefässe beruht.⁶ Eine direkte Gegenüberstellung von Heparinoiden allein und in Kombination mit rTPA wurde bisher nicht untersucht.

Heutiger Goldstandard Laserkoagulation

Seit langem ist der Effekt einer panretinalen Argonlaser-Koagulation entsprechend dem klinischem Schweregrad auf die Irisrubeose bekannt und gilt heute als Goldstandard der Therapie.⁷ Die Argonlaser-Koagulation hat jedoch keinen positiven Effekt auf den Visus und interessanterweise auch nicht unbedingt auf die Entstehung eines neovaskulären Glaukoms.⁸

Im Gegensatz dazu zeigt die intravitreale Triamcinolon*-Injektion (IVTA) einen guten Effekt auf den Visus über bis zu drei Monaten.⁹ Der Anteil Patienten mit mehr als drei Zeilen Visusgewinn steigt von 7 % in der Kontrollgruppe auf 26 % bei Patienten nach Triamcinolongabe an.¹⁰ Die Therapie führt jedoch in bis zu 30 % zu behandlungsbedürftigen Augendruckanstiegen und in virtuell 100 % zur Kataraktbildung. Das Komplikationsprofil der Niederdosistherapie mit 1 mg Triamcinolon ist bei vergleichbarer Wirkung deutlich günstiger, die Wirkdauer aber vermutlich kürzer. Ein Langzeiteffekt der Triamcinolontherapie konnte bisher nicht gesichert werden, wobei die vorliegenden Studien jedoch als zu klein beurteilt werden müssen.¹¹ Die Resultate nach intravitrealer Steroid-Medikamententräger-Implantation

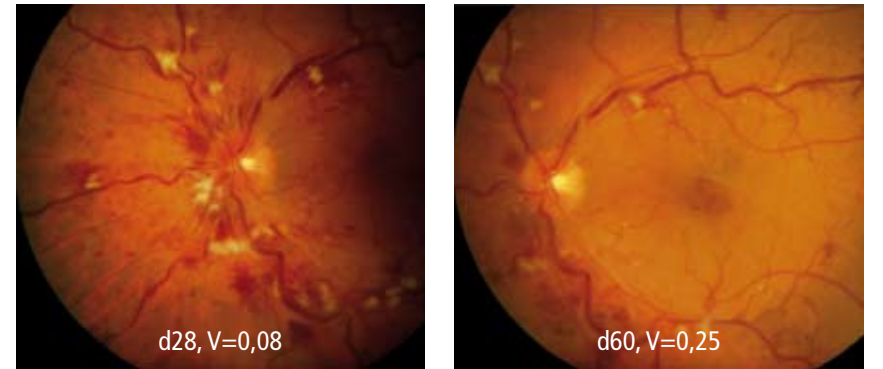
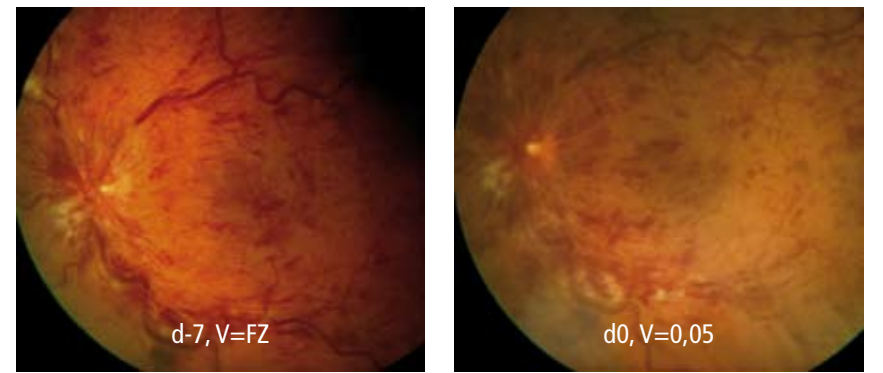
(Ozurdex®) bei retinalen Venenverschlüssen sehen ebenfalls deutlich besser aus als der Spontanverlauf, soweit den Ergebnissen einer placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie des Herstellers zur Zulassung des Medikamentes zu entnehmen ist. Entsprechend ist Ozurdex® heute in den USA zugelassen zur Behandlung eines Makulaödems infolge von Ast- und Zentralvenenverschlüssen. Es ist jedoch anzumerken, dass auch hier trotz niedriger verfügbarer Steroidkonzentration bei 25 % der Patienten mit Medikamententräger-Implantation innerhalb der ersten sechs Monate bereits eine behandlungsbedürftige Erhöhung des Intraokulars drucks gefunden wurde. Ausserdem entwickelten innerhalb sechs Monaten 4 % der Augen eine operationswürdige Katarakt, wobei davon auszugehen ist, dass virtuell alle phaken Augen, die eine intravitreale Steroidtherapie erhalten, nach einer ausreichend langen Beobachtungszeit eine Katarakt entwickeln.

Was leisten Anti-VEGF-Präparate?

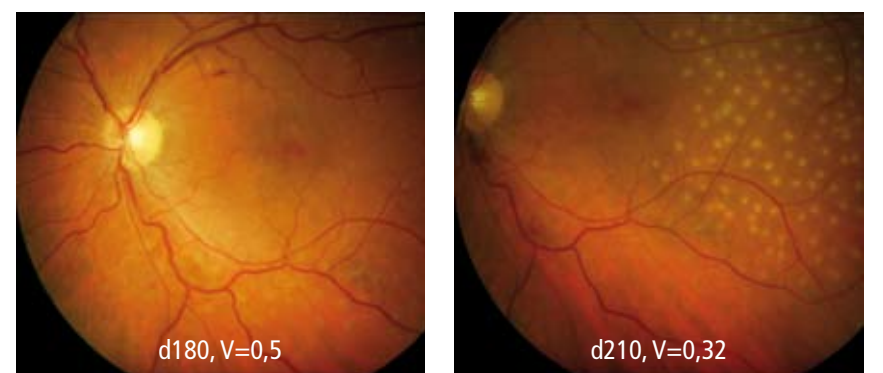
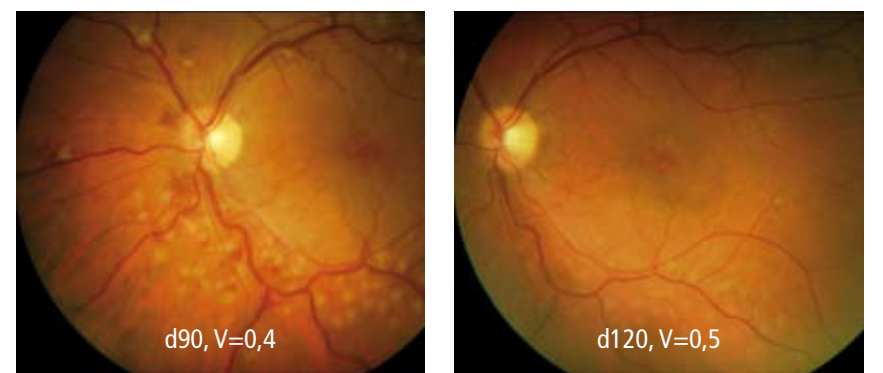
Als Folge nach venösem Gefässverschluss ist eine Erhöhung der VEGF-Spiegel im Glaskörper nachweisbar. Deshalb überrascht es nicht, dass Anti-VEGF-Präparate zunehmend Raum einnehmen in der Therapie venöser Gefässverschlüsse. Eine intravitreale Therapie mit Pegaptanib* erreicht nach sechs Monaten sowohl bei Venenastverschluss eine Visusverbesserung von 7,1 – 9,9 Buchstaben, entsprechend 1,5 bis 2 Zeilen.^{12,13} Interessant an den Ergebnissen ist, dass nur 6 bis 9 % der behandelten Patienten einen schweren Visusverlust von drei und mehr Zeilen erleiden, was eine deutliche Verbesserung gegenüber Placebo mit 31 % schwerem Sehverlust darstellt. Der Anteil derer, die drei oder mehr Zeilen gewinnen, ist mit 36 bis 39 % jedoch nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 28 %.

Die intravitreale Gabe von Bevacicumab* erreicht mit vier Injektionen einen Visusgewinn von 24 Buchstaben (knapp fünf Zeilen) und eine Normalisierung der Netzhautdicke.¹⁴ Der Gewinn scheint jedoch im Laufe der Zeit abzunehmen. Nach zwölf Monaten bzw. nach 8,9 Injektionen liegt er immerhin noch bei 19 Buchstaben (vier Zeilen).¹⁵ Im Vergleich zu intravitrealen Steroiden ist der Visus nicht unbedingt besser, Nebenwirkungen werden jedoch nicht beobachtet.¹⁶ Ein Langzeiteffekt der Therapie kann also noch nicht als gesichert gelten.¹⁷

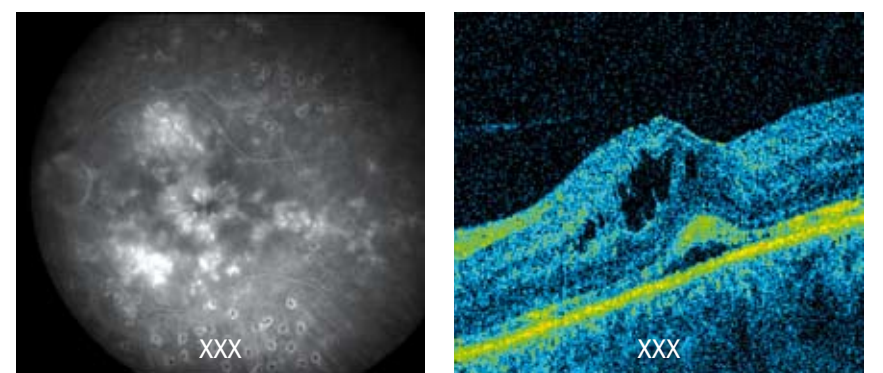
In der noch nicht publizierten BRAVO-Studie wurden knapp 400 Patienten mit Ranibizumab* bei Venenastverschluss behandelt. Behandelte Patienten zeigten bereits nach sieben Tagen einen Visusanstieg von 1,5 und nach sechs Monaten von 3,5 Zeilen im Vergleich zu 1,2 Zeilen



36-jähriger gesunder Patient, Nichtraucher, Sportler. Befund bei Diagnosestellung (d-7), bei Therapiebeginn (d0), nach 4 und 8 Wochen (d28, d60).



Gleicher Patient, weiterer Verlauf nach 3,4,6 und 9 Monaten. Visusanstieg von 0,05 auf 0,5 nach 5 Ranibizumab-Injektionen und Laserkoagulation im Bereich der Gefässbögen



Das klinisch zunehmend stabil wirkende retinale Gefässsystem und ein angiographisch weitgehend normalisierter Befund nach 9 Monaten stehen im Widerspruch zu dem wiederkehrenden Makulaödem offensichtlich infolge der persistierenden Schrankenstörung, das weitere Behandlungen erfordert (9 Injektionen innerhalb der ersten 12 Monate, bester Visus 0,63)

Erstaunliche ...

Fortsetzung von Seite 4

in der Kontrollgruppe (Spontanverlauf). Ein Visusanstieg von drei oder mehr Zeilen wurde bei 28,8% Patienten der Kontrollgruppe und bei 61,1% unter Ranibizumab gefunden ($p < 0,001$).

Die Therapie ist, wie von früheren Phase III-Studien erwartet, sehr gut verträglich. Systemische therapiespezifische Nebenwirkungen wurden – bis auf vorübergehende Blutdruckanstiege – nicht beobachtet. Der Visusgewinn von 3,5 Zeilen nach sechs Monaten bei den mit Ranibizumab behandelten Patienten war jedoch nur möglich zum Preis von 5,7 intravitrealen Injektionen, was bedeutet, dass praktisch alle Augen monatlich eine intravitreale Injektion benötigten.

Eine zusätzliche Laserbehandlung, die nach drei bis fünf Monaten zugelassen war, war bei 54,5% der Placebo-Patienten, jedoch nur bei 18,7 bis 19,8% der Verum-behandelten Patienten erforderlich. Analog den funktionellen Ergebnissen ging die Netzhautdicke der behandelten im Vergleich zu den unbehandelten Patienten deutlich zurück: Nach sieben Tagen fand sich bereits ein Rückgang der Netzhautdicke um 270 μm , nach sechs Monaten um 345 μm im Vergleich zur Placebogruppe, wo die Netzhautdicke um „nur“ 150 μm zurückging ($p = 0,0001$). Das Risiko intraokulärer Komplikationen ging deutlich zurück, insbesondere wurde eine Irisrubeose bei den Patienten unter Ranibizumab nicht beobachtet. Ähnlich gut sind die Ergebnisse von Ranibizumab bei Zentralvenenverschluss (CRUISE-

Studie, 390 Patienten). Auch hier zeigten die Patienten bereits nach sieben Tagen einen erheblichen, im Verlauf von sechs Monaten weiter zunehmenden Visusanstieg von insgesamt 14 Buchstaben oder drei Zeilen bei unveränderter Funktion in der Placebogruppe. Der Anteil Patienten, die eine Visusverbesserung von mehr als drei Zeilen innerhalb sechs Monaten erlebten, verdreifachte sich (16,9% vs. 47,7%) in der Behandlungsgruppe. Auch hier wurden Therapie-spezifische Nebenwirkungen nicht beobachtet. Analog den Ergebnissen der BRAVO-Studie kam es zu einem signifikanten Rückgang der Netzhautdicke im Vergleich zur Kontrollgruppe

über sechs Monate (450 versus 168 μm ; $p < 0,0001$). Auch konnte die Therapie Symptome einer intraokulären Reizung als Folge des Gefässverschlusses deutlich reduzieren: das Risiko einer Irisrubeose ging von 7% auf 0,8 bis 1,5% zurück; ein neovaskuläres Sekundärglaukom trat in keinem der behandelten Fälle auf. Offensichtlich ist der Therapieerfolg aber von einem möglichst frühzeitigen Beginn der intravitrealen anti-VEGF-Therapie abhängig.¹⁸

Von den chirurgischen Verfahren, die in kontrollierten klinischen Studien untersucht wurden, hat sich bis heute keines in der klinischen Routine durchgesetzt, so dass sämtliche

Verfahren nur an spezialisierten Zentren als experimentelle Therapien durchgeführt werden.

Und was bringt die Chirurgie?

Zu diesen Verfahren gehört die Laser-induzierte chorioretinale Anastomosenbildung, für die ein Visusgewinn von elf Buchstaben in der ETDRS-Skala nach 18 Monaten gezeigt werden konnte, andererseits das Risiko für die Entwicklung einer sekundären choroidalen Neovaskularisation mit 18,2% massiv erhöht ist.¹⁹ Die arteriovenöse Dissektion bei Venenastverschluss mag zu einer verbesserten Funktion und weniger Makulaödem führen, die Vitrekto-

mie mit Verzicht auf die risikobehaftete arteriovenöse Dissektion scheint jedoch nicht eindeutig schlechter zu sein.^{20, 21} Andere chirurgische Verfahren, insbesondere die radiäre Optikusneurotomie (RON), sind von ihren funktionellen Ergebnissen eher zweifelhaft, so dass sie zu dem Preis der regelmässig auftretenden erheblichen Gesichtsfeldausfälle und hohen Komplikationsraten nicht zu rechtfertigen sind.

Prof. Dr. Justus G. Garweg
Berner Augenklinik am Lindenhofspital und Universität Bern

Den vollständigen Beitrag mit Referenzen finden Sie online unter www.medical-tribune.ch

*Siehe Präparate-Index vorletzte Seite

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass eine Ursachenabklärung in jedem Fall zu empfehlen ist, da Hypertonie, kardiovaskuläre Probleme, eine Polyglobulie, Pseudoexfoliationssyndrom und Glaukom häufig ursächlich im Zusammenhang mit dem Ereignis stehen. Eine retinale Lasertherapie ist nach wie vor der Goldstandard und die Basis der Therapie. Der Zeitpunkt der Lasertherapie steht seit der Einführung der intravitrealen anti-VEGF-Therapie jedoch wieder zur Diskussion. Anti-VEGF-Präparate sind höchst wirksam in der Verbesserung der Funktion und Reduktion von Komplikationen, wobei bis zu 38% der Behandelten einen Gewinn von mehr als 3 Zeilen erleben. Dabei sind gute kontrollierte Studien nur zu Ranibizumab und Pegaptanib verfügbar. Die intravitreale Therapie ist jedoch als eine Dauertherapie über mindestens zwölf Monate zu verstehen, bevor eine spontane Stabilisierung eintritt, und sollte von einer Laser-Therapie begleitet sein. Der beste Zeitpunkt für einen Therapiebeginn ist unklar. Man muss jedoch davon ausgehen, dass eine Therapie besser wirkt und weniger erfordert, je früher sie begonnen wird. Möglicherweise lässt sich dadurch nicht nur das Ergebnis, sondern auch die Anzahl Interventionen/Injektionen deutlich reduzieren. Der klinische Verlauf und das funktionelle Ergebnis sind bei Diagnosestellung nicht absehbar.



THE WORLD IS BEAUTIFUL > TO LOOK AT

Zaditen® Ophtha - schnelle und anhaltende Symptombefreiung¹

bei saisonaler allergischer Konjunktivitis



NOVARTIS

RETINA | ALLERGY | DRY EYE | INFLAMMATION | OTHER OCULAR CONDITIONS

Ref 1. Greiner J. et al.: A Placebo-Controlled Comparison of Ketotifen Fumarate and Nedocromil Sodium Ophthalmic Solutions for the Prevention of Ocular Itching with the Conjunctival Allergen Challenge Model. *Clin Ther* 25 (7): 1988-2005, 2003

Zaditen® Ophtha, Zaditen® Ophtha SDU: Z: Zaditen® Ophtha Tropfflasche (5 ml): Ketotifenum 0,25 mg/ml. Hilfsstoffe: Conserv: Benzalkoniumchlorid, Excip. ad solut. ophthal. pro 1 ml. **Zaditen® Ophtha SDU:** Ketotifenum 0,25 mg/ml. Hilfsstoffe: Excip. ad solut. ophthal. pro 1 ml. **I:** Behandlung der saisonalen allergischen Konjunktivitis. **D:** Erwachsene und Kinder ab 3 Jahren: 2 x täglich 1 Tropfen. Behandlungsdauer: max. 6 Wochen. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Ketotifen oder einem Hilfsstoff. **VM:** Bei geröteten und/oder entzündeten Augen keine Kontaktlinsen tragen! Mit Zaditen® Ophtha Augentropfen: weiche hydrophile Kontaktlinsen vor der Anwendung herausnehmen und frühestens nach 15 min wieder einsetzen. Bei durch Kontaktlinsen bedingten Irritationen: keine Anwendung. **I:** Bei Applikation mehrerer Medikamente am Auge mindestens 5 min zwischen den einzelnen Anwendungen warten. **UW:** Auge: gegenseitig; Brennen/Stechen in den Augen, punktuelle Erosion des Korneaepithels, Verschwommensehen nach Applikation der Augentropfen, trockenes Auge, Lid-Probleme, Konjunktivitis bis konjunktivale Blutungen, Schmerzen in den Augen, Lichtempfindlichkeit. Systemisch: gelegentlich: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Hautausschlag, Ekzeme, Nesselsucht, Mundtrockenheit und allergische Reaktionen. **P:** Zaditen® Ophtha 5 ml* (Tropfflasche), Zaditen® Ophtha SDU: 4 x 5 Einzeldosen* zu 0,4 ml. Verkaufskategorie: **B.** *kassenzulässig. Stand der Information: April 2006. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®. **ZUL: Novartis Pharma Schweiz AG, Postfach, 3001 Bern. www.novartispharma.ch**