

Fortsetzung von Seite 3

n mit einem Normaldruckglaukom gefunden haben^{4,12}. Immunisiert man systemisch mit diesen okulären Antigenen, kann ein signifikanter Untergang der retinalen Ganglienzellen ohne erhöhten IOD nachgewiesen werden¹³. Neben dem Verlust der Ganglienzellen konnte eine reaktive

Das Immunsystem scheint [...] in der Glaukompathogenese eine wichtige Rolle zu spielen.

PD Stephanie Joachim

iose der Astrozyten beobachtet werden, was auf eine Neurodegeneration hindeutet¹⁴. Zusätzlich wurden Antikörper-Ablagerungen in den Retinae und Sehnerven der immunisierten Tiere gefunden. Erste frühe IgM-Ablagerungen wurden bereits nach wenigen Tagen detektiert, ab Tag 14 konnten dann IgG-Ablagerungen in

der Ganglienzellschicht nachgewiesen werden⁵.

In einer nachfolgenden Studie sollte untersucht werden, wie sich die Kombination zweier Einzel-Antigene auf die Anzahl der Ganglienzellen auswirkt. Für das Hitzeschockprotein 27 (HSP27) ist aus einer früheren Studie bekannt, dass eine Immunisierung mit diesem Antigen zu einem Verlust der retinalen Ganglienzellen führt¹³. In der folgenden Studie wurde zusätzlich das Protein S100 untersucht. Das Ziel dieser Studie war es, mögliche Effekte einer Kombination von zwei Antigenen (HSP27 + S100) zu analysieren. So wäre es möglich, dass eine Kombination einen additiven Effekt auf den Untergang der Ganglienzellen hat. Der IOD wurde während der gesamten Studiendauer regelmäßig gemessen und blieb im Normbereich. Es konnte gezeigt werden, dass es sowohl in der Gruppe, die nur mit S100 immunisiert wurde, als auch in der Kombinationsgruppe (HSP27 + S100) zu einem Verlust der retinalen Ganglienzellen kam ($p < 0,05$; Abb. 2). Der Untergang der Ganglienzellen war in beiden Gruppen in etwa gleich, eine Kombination zweier Antigene scheint keinen additiven Effekt zu haben. Neben dem Verlust der Ganglienzellen kam es nach Immunisierung auch zu

einer Aktivierung von Makroglia in der Retina. Auch hier waren in der Kombinationsgruppe mit zwei Antigenen keine additiven Effekte zu erkennen. Eine Erhöhung von Makroglia konnten wir schon in früheren Immunisierungsstudien mit einem

Eine Immunisierung führt IOD-unabhängig zu einem Verlust der retinalen Ganglienzellen.

PD Stephanie Joachim

Antigenhomogenat nachweisen⁵. Wie genau es in diesem Modell zu einem Zellverlust kommt, ist bisher nicht bekannt. Erste Studien zeigen, dass es hier ebenfalls zu einer frühen Komplementsystemaktivierung kommt¹⁵. Diese Aktivierung führt im letzten Schritt zu einer Lyse und damit zum Tod der Zielzelle.

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Immunisierung IOD-unabhängig zu einem Verlust der retinalen Ganglienzellen führt. Das Immunsystem scheint also in der

Glaukompathogenese eine wichtige Rolle zu spielen. In weiteren Studien müssen die genauen Mechanismen untersucht werden, um zukünftig neue Therapien für Glaukompatienten entwickeln zu können.

Fr02
Saal A&BFr., 02.10.
8.00–9.30 Uhr

► Autorinnen:

PD Dr. Stephanie C. Joachim,
Leiterin des Forschungslabors
Sabrina Reinehr
Universitäts-Augenklinik
Ruhr-Universität Bochum
In der Schornau 23–25
44892 Bochum
E-Mail: eeri@rub.de

Literatur

- Tezel G. The immune response in glaucoma: a perspective on the roles of oxidative stress. *Exp Eye Res* 2011;93:178–186.
- Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, Cueva Vargas JL, Di Polo A. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2012;31:152–181.
- Grus FH, Joachim SC, Wuenschig D, Rieck J, Pfeiffer N. Autoimmunity and glaucoma. *J Glaucoma* 2008;17:79–84.
- Joachim SC, Bruns K, Lackner KJ, Pfeiffer N, Grus FH. Antibodies to alpha B-crystallin, vimentin, and heat shock protein 70 in aqueous humor of patients with normal tension glaucoma and IgG antibody patterns against retinal antigen in aqueous humor. *Curr Eye Res* 2007;32:501–509.
- Joachim SC, Mondon C, Gramlich OW, Grus FH, Dick HB. Apoptotic retinal ganglion cell death in an autoimmune glaucoma model is accompanied by antibody depositions. *J Mol Neurosci* 2014;52:216–224.
- Joachim SC, Grus FH, Kraft D et al. Complex antibody profile changes in an experimental autoimmune glaucoma animal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4734–4742.
- Kuehn MH, Kim CY, Ostojic J et al. Retinal synthesis and deposition of complement components induced by ocular hypertension. *Exp Eye Res* 2006;83:620–628.
- Jha P, Banda H, Tytarenko R, Bora PS, Bora NS. Complement mediated apoptosis leads to the loss of retinal ganglion cells in animal model of glaucoma. *Mol Immunol* 2011;48:2151–2158.
- Morrison JC, Moore CG, Deppmeier LM, Gold BG, Meshul CK, Johnson EC. A rat model of chronic pressure-induced optic nerve damage. *Exp Eye Res* 1997;64:85–96.
- Guo Y, Johnson EC, Cepurna WO, Dyck JA, Doser T, Morrison JC. Early gene expression changes in the retinal ganglion cell layer of a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1460–1473.
- Minton AZ, Phatak NR, Stankowska DL et al. Endothelin B receptors contribute to retinal ganglion cell loss in a rat model of glaucoma. *Plos One* 2012;7:e43199.
- Wax MB, Tezel G, Kawase K, Kitazawa Y. Serum autoantibodies to heat shock proteins in glaucoma patients from Japan and the United States. *Ophthalmology* 2001;108:296–302.
- Wax MB, Tezel G, Yang J et al. Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-derived fas-ligand. *J Neurosci* 2008;28:12085–12096.
- Joachim S, Mondon C, Kuehn S, Reinehr S, Grus F, Dick B. Apoptotic retinal ganglion cell death in an autoimmune glaucoma model is accompanied by antibody depositions. *ARVO Meeting Abstracts* 2013;54:6110.
- Reinehr S, Becker S, Kuehn S et al. Activation of the complement system in an autoimmune model of glaucoma. *ARVO Meeting Abstracts* 2013;54:753.



LENTIS® Comfort & Comfort^{toric}

Vorreiter in der EDOF-Technologie:

Intraokularlinsen mit erweiterter Tiefenschärfe für Kataraktpatienten

Die LENTIS® Comfort bietet ein innovatives Linsenkonzept mit erweiterter Tiefenschärfe (EDOF - Extended Depth of Focus), welches insbesondere den gehobenen Ansprüchen von Kataraktpatienten an das refraktive Ergebnis genügt. Zwischen Standard- und Premium-IOL positioniert, bietet die LENTIS® Comfort die Möglichkeit, neben der Fern- auch die Intermediärsicht langfristig brillenunabhängiger zu machen.

NEU: Mit der LENTIS® Comfort^{toric} haben Sie jetzt zudem die Möglichkeit Standardzylinder (1,5 dpt bis 5,25 dpt in 0,75 dpt Schritten) im Zuge einer Kataraktbehandlung mühelos zu korrigieren.

Detaillierte Informationen über die LENTIS® Comfort finden Sie online: www.oculentic.com/lentis-comfort

Oculentis GmbH Am Borsigturm 58 | 13507 Berlin | Germany
Tel. +49 (0)30 43 09 55 0 | Fax. +49 (0)30 43 09 55 11 | www.oculentic.com

Makula-Atrophie bei feuchter AMD: Unausweichliche Folge der Therapie mit Anti-VEGF?

BERN (CH) Das Fortschreiten der feuchten Altersbedingten Makuladegeneration (wAMD) und der damit verbundene Sehverlust lassen sich unter Anti-VEGF-Therapie in einem vor 15 Jahren kaum absehbaren Ausmaß verlangsamen. Für die Mehrzahl der Betroffenen kann ein schwerer Sehverlust sogar über bis zu einem Jahrzehnt hinausgezögert werden.¹ Aber irgendwann kommt er unausweichlich, und damit gewinnt die Frage an Bedeutung, was die Therapie zu der Verschlechterung beiträgt.

Bisherige gut kontrollierte Studien wurden in der Regel über zwei Jahre durchgeführt, Spätschäden sind aber möglicherweise erst nach etlichen Jahren zu erkennen. Da eine direkte Evidenz aus vergleichenden klinischen Studien fehlt,² basiert heute die Diskussion auf anderen Beobachtungen, zum Beispiel die Serum-VEGF-Spiegel nach intravitrealer Injektion (IVT) und der Einfluss der Therapie auf das unbehandelte Partnerauge.

Um den in vielen Fällen erstaunlichen Visusgewinn zu erhalten, sind auch langfristig eine konsequente Diagnostik und Therapie erforderlich, die für die Patienten und deren Verwandte auf die Dauer eine erhebliche Belastung bedeuten.³ Eine suboptimale Therapie bietet möglicherweise mehr Raum für eine natürliche Progression der AMD als die Nebenwirkungen der Therapie. Die daraus resultierende Größenzunahme des fibrovaskulären Komplexes spielt eine vermutlich bisher unterschätzte Rolle für das Langzeit-Ergebnis.³ Auch bei monatlicher IVT muss innerhalb von zwei Jahren bei neun bis zehn Prozent der behandelten Augen mit einem Sehverlust von mehr als drei Zeilen gerechnet werden, wobei andererseits 30 bis 38 Prozent im gleichen Zeitraum mehr als drei Zeilen gewinnen.⁴ Wesentliche Risikofaktoren für einen Sehverlust unter Therapie sind höheres Alter, ein verzögerter Therapiebeginn, eine klassische CNV, sehr guter Ausgangsvisus, und eine große Läsion.^{4,5} Die Entwicklung einer zentralen Narbe oder Atrophie lässt sich oft bereits bei Therapiebeginn absehen, wenn man bei der Diagnosestellung auf diskrete degenerativen Sekundärveränderungen, vor allem im Bereich von RPE und Bruchmembran, achtet.⁵

Muss das Behandlungsziel „trockene Netzhaut“ überdacht werden?

Die Größenzunahme der fibrovaskulären Läsion über zwei Jahre und die Zunahme der RPE-Veränderungen weisen auf eine nicht vollständigen Kontrolle der Erkrankung unter der Therapie hin. Eine komplette (bisher als Behandlungserfolg definierte) Suppression der Exsudation begünstigt anscheinend die Entstehung einer fovealen Atrophie,⁴ sodass man das Behandlungsziel einer komplett „trockenen Netzhaut“ möglicherweise überdenken muss. Spätfolgen

Fortsetzung siehe Seite 5 ►

► Fortsetzung von Seite 4

infolge des natürlichen Fortschreitens der Grunderkrankung sind deshalb von Spätschäden nach beziehungsweise infolge der VEGF-Suppression kaum abgrenzbar.

Die AMD zeigt in ihrer Frühphase bilateral recht symmetrische Veränderungen, in der Spätphase variieren diese jedoch erheblich: 23 Prozent der Betroffenen haben eine wAMD in beiden Augen, mindestens neun Prozent eine einseitige geographische Atrophie (GA), 39 Prozent zeigen eine wAMD auf der einen und eine GA auf der anderen Seite.⁶ Die Frage ist demnach nicht so sehr, ob eine GA entsteht oder ob nicht, sondern ob der Verlauf in Richtung



Justus Garweg

einer Atrophie durch die IVT begünstigt wird. Denn für das Fortschreiten der GA auf der behandelten Seite ist das Vorhandensein einer GA auf dem Partnerauge prognostisch ebenso relevant wie genetische Faktoren.⁷ Neben einer genetischen Disposition und individuellen Risikofaktoren scheinen lokale Prozesse, die bisher kaum bekannt sind, den Verlauf der Erkrankung – insbesondere den Übergang von der Frühform in die GA oder wAMD – zu beeinflussen. Es ist anzunehmen, dass man mit besserem Einblick in diese Prozesse in näherer Zukunft den Verlauf in die eine oder andere Richtung beeinflussen kann.⁶

Patienten unter Ranibizumab scheinen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer GA innerhalb von zwei Jahren zu haben als solche unter PRN-Therapie (pro re nata = nach Bedarf). Auch wurde gezeigt, dass das Risiko einer GA mit dem Vorhandensein intraretinaler Flüssigkeit im OCT steigt, wohingegen subretinale fibrovaskuläre Läsion paradoxerweise protektiv wirken.⁸ Möglicherweise verhindern diese Schichten das Diffundieren von der GA begünstigenden Faktoren.⁸

Trotz Progression der GA und Verdünnung der Choroidea unter Therapie scheint aber die retinale Funktion unter Therapie besser erhalten zu bleiben.⁹ Im klinischen Alltag dürfte die Progression der atrophischen Veränderungen unter der Behandlung der wAMD in den ersten fünf bis sieben Jahren deshalb keine große Bedeutung haben: Auch außerhalb von Studien wurde unter konsequenter (PRN-)Therapie nach 4,5 Jahren noch eine Visusverbesserung um im Mittel mehr als eine Zeile (6 Buchstaben) berichtet; nach sechs bis acht Jahren muss man allerdings in 37 Prozent mit einer Visusverschlechterung um zwei Zeilen infolge Progression der GA rechnen.¹⁰ Gut ein Drittel der Patienten erreicht einen Visus von maximal 0,1, was dem Visus bei Spontanverlauf einer wAMD nach zwölf Monaten entspricht. Weitere 37 Prozent kommen auf einen

Visus 0,3 oder besser, 23 Prozent sogar über 0,5. Immerhin 40 Prozent der Patienten können den Ausgangsvisus (bei Studienbeginn) erhalten mit im Schnitt zwei Ranibizumab-Injektionen pro Jahr ab dem vierten Behandlungsjahr. Interessanterweise ist ein guter Visus auch nach sieben Jahren noch mit der Anzahl an Injektionen korreliert. Auch nach sieben Jahren benötigt fast die Hälfte der Patienten (46%) weiterhin eine regelmäßige Therapie wegen aktiver Leckage. Eine Makula-Atrophie auf der Basis von Fundus-Autofluoreszenz-Untersuchungen ist dann bei praktisch jedem Auge (98%) vorhanden¹¹, wobei eine große GA mit schlechtem Visus korreliert ist.^{11,12}

Nach den verfügbaren Langzeit-Daten stellt Ranibizumab unabhängig von der Anzahl der Injektionen auch weit über 24 Monate hinaus eine sichere und wirksame Therapie für die wAMD dar. Die Qualität der Langzeitdaten zu Bevacizumab ist unsicherer infolge weniger systematischer Langzeitstudien, wobei Hinweise für relevante lokale Sicherheitsrisiken im Vergleich zu Ranibizumab nicht vorliegen. Aflibercept ist noch nicht lange genug verfügbar, um mögliche Spätschäden zu beurteilen.¹³ Da nach heutigem Verständnis die überwiegende Zahl der Patienten eine lebenslange Therapie benötigt, wird Langzeit-Ergebnissen große Bedeutung beigemessen.¹⁴ Die

Diskussion um die Therapie-Steuerung ist mit der Erkenntnis der möglicherweise protektiven Wirkung subretinaler Flüssigkeit wieder offen, eine komplett trockene Makula heute nicht mehr zwingend das wichtigste Ziel. Für die langfristige Therapiesteuerung wird sicherlich der Fokus weiterhin auf einer Kontrolle des subretinalen fibrovaskulären Komplexes liegen.

Trotz der Zweifel an den langfristigen Folgen der IVT bezüglich der Therapiesicherheit ist eine konsequente Therapie zur Erhaltung der Sehfunktion und damit der Unabhängigkeit und Lebensqualität der Betroffenen auch langfristig verhältnismäßig. Die Latte für die Suche nach therapeutischen

Verbesserungen und Ergänzungen liegt hoch, immer mehr steht auch die Frage der Minimierung der Belastung für die individuellen Patienten im Vordergrund.¹⁵

Do16 Do., 01.
Saal C 14.30–16.00 U

► Autor:

Prof. Dr. med. Justus G. Garweg
Berner Augenklinik am Lindenhofspital
Bremgartenstr. 119, 3012 Bern, Schweiz
Swiss Eye Institute
Luzerner Str. 1, CH-6343 Rotkreuz
E-Mail: justus.garweg@augenklinik-bern.ch

Literatur auf Anfrage.

Jetzt wieder dauerhaft lieferbar!

Predni-POS® 0,5 % / 1 % Augentropfensuspension bei schweren, tief liegenden Entzündungen

- bei schweren, tief liegenden Entzündungen des Auges
- hohe Tiefenwirkung durch hervorragende Gewebegängigkeit des Wirkstoffs
- sicher, dosiergenau und damit patientenfreundlich in der Anwendung durch autostabile Suspension in einer Gelgrundlage
- ideal in der Nachsorge der Katarakt-Operation durch eine therapiegerechte Füllmenge von 10 ml



Predni-POS® 0,5 % / Predni-POS® 1 % Wirkstoff: Prednisolonacetat (Ph. Eur.). **Zusammensetzung:** 1 ml Augentropfensuspension enthält 5,0 mg (Predni-POS® 0,5 %)/10,0 mg (Predni-POS® 1 %) Prednisolonacetat (Ph. Eur.), Benzalkoniumchlorid, Sorbitol (Ph. Eur.), Carbomer 980, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Predni-POS® 0,5 %: Symptomatische Behandlung schwerer nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des Auges, z. B. schwere allergische Konjunktivitis; schwere und mittelschwere Konjunktivitis vernalis, Keratoconjunktivitis scrophulosa, Acne rosacea-Keratitis, Keratitis parenchymatosa, Keratitis disciformis; Symptomatische Behandlung von Uveitis, Iritis, Iridocyclitis; Verminderung postoperativer Erscheinungen, z. B. nach Katarakt Operationen. **Predni-POS® 1 %:** Symptomatische Behandlung unspezifischer, nicht infektiöser, entzündlicher Erkrankungen des Auges, d. h. der vorderen Augenabschnitte (z. B. schwere allergische Konjunktivitis, schwere allergische Blepharitis, Episkleritis, Skleritis, Keratitis, Hornhautrandgeschwüre (gleichzeitige Antibiotikagabe erforderlich)); der mittleren Augenabschnitte (z. B. Iritis, Iridocyclitis, Uveitis anterior, Zyklitis); nach Verätzungen/Verbrennungen; nach stumpfen Augenverletzungen (z. B. Augapfelprellungen). Weiterhin: Verminderung postoperativer und posttraumatischer entzündlicher Erscheinungen (z. B. nach Keratoplastik, Katarakt-, Glaukom- und Schieloperationen); prä- und postoperativ zur Vermeidung von Reizzuständen durch Laserbehandlung; sympathische Ophthalmie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile und gegen andere Glukokortikoide; akuter Herpes simplex (dendritische Keratitis) und andere virale Augeninfektionen; bakterielle und/oder pilzbedingte Augeninfektionen ohne adäquate antibiotische Begleittherapie; Verletzungen und ulzerösen Prozesse der Hornhaut; Eng- und Weitwinkelglaukom; Kortison-Responder. Bei vorangegangener Herpes simplex, Anwendung nur unter strenger ärztlicher Kontrolle. Zusätzlich für **Predni-POS® 0,5 %:** schwere Infektionen; Immunsuppression. **Nebenwirkungen:** **Predni-POS® 0,5 %:** Vorübergehendes Brennen und Stechen nach Anwendung und andere leichte Symptome von Augenirritationen, u. a. verschwommenes Sehen, Fremdkörpergefühl im Auge und Augenreizungen und allergische Reaktionen. Unerwünschte Wirkungen von Prednisolon sind dosis- und dauerabhängig. Bei Substanzdefekten der Cornea kann es zu Perforationen kommen, weshalb eine entsprechende Kontrolle der Hornhaut angezeigt ist. In seltenen Fällen besteht bei längerer Anwendung die Gefahr einer Linsenbrüchung. Akute eiternde Infektionen des Auges können durch den Einsatz von **Predni-POS® 0,5 %** maskiert werden oder auch durch den Einsatz des Kortikoids verstärkt werden. Der Einsatz von Kortikosteroiden kann zur Verschlimmerung oder dem Ausbruch viraler Infektionen des Auges (u. a. Herpes simplex) führen. Die Anwendung von kortisonhaltigen Augentropfen sollte daher bei Patienten mit Herpes simplex Infektion in der Vorgeschichte sorgfältig überwacht werden. Kortisonhaltige Augentropfen verlangsamen besonders bei längerer Anwendung und höherer Konzentration die Wundheilung. Kortisonhaltige Augentropfen können eine akute vordere Uveitis (Iritis) verursachen. Nach der lokalen Anwendung von Kortisonen wurde gelegentlich über eine Keratitis, Konjunktivitis, Hornhautgeschwüre, Mydriasis, den vorübergehenden Verlust der Akkommodation und Ptosis berichtet. **Predni-POS® 1 %:** Gelegentlich: Schleiernsehen; Selten: Brennen, Jucken oder Stechen und Fremdkörpergefühl. Katarakt nach Langzeittherapie. Bei Erkrankungen, die ein dünneres Epithel der Cornea oder der Sklera verursachen, besteht die Gefahr einer Perforation. **Predni-POS® 0,5 %** und **Predni-POS® 1 %:** Anstieg des intraokularen Drucks mit der Möglichkeit der Entstehung eines Glaukoms nach längerer Anwendung bei prädisponierten Patienten (daher ist eine regelmäßige Kontrolle des Augeninnendrucks empfohlen). Aufgrund der Immunsuppression besteht bei Therapie einer nicht-infektiösen Entzündung die Möglichkeit einer späteren Infektion während der Behandlung. Maskierung bzw. Verschlimmerung einer bestehenden Infektion ohne gleichzeitige adäquate antibiotische Therapie. Hinweise: Pilzinfektionen der Hornhaut können häufig gleichzeitig mit der Langzeitbehandlung lokaler Glukokortikoide auftreten, daher sollte bei persistierenden Hornhautulzerationen an die Möglichkeit einer durch das Kortison verursachten Pilzinfektion gedacht werden. Bei Verdacht sollten Proben entnommen werden. Wenn innerhalb von 2 Tagen keine Verbesserung der Symptome eintritt, sollte darüber nachgedacht werden, ob die Therapie weiter fortgesetzt werden soll. **Verschreibungspflichtig. Stand:** September 2015