

GEOGRAFISCHE ATROPHIE: EXPERTENANSICHTEN UND NEUESTE DATEN

<https://www.medscape.org/firstresponse/ga-data-update-german>

Segment 1: Einführung

Robyn Guymer, MBBS, PhD: Hallo, ich heiße Robyn Guymer und arbeite als Retina-Spezialistin und klinische Wissenschaftlerin in Melbourne, Australien. Willkommen bei diesem Programm, Geografische Atrophie (GA): Expertenansichten und neueste Daten. Im Rahmen dieser Schulung sollen die Teilnehmenden in die Lage versetzt werden, PatientInnen mit GA nach altersbedingter Makuladegeneration (AMD) zu erkennen und diejenigen PatientInnen zu identifizieren, die für die Behandlung mit neueren Therapien auf Grundlage der neuesten Evidenzdaten am besten geeignet sind. Ich möchte Sie jetzt mit den Dozenten und den Themen bekannt machen.

Zuerst wird Frank Holtz zu Wort kommen, der einen Überblick über die therapeutischen Ansätze bei GA und die Daten der ersten laufenden Phase-III-Studien geben wird. Dann wird Adnan die nächste Reihe von Therapeutika vorstellen, die in der Entwicklung sind. Giovanni wird die atrophieverdächtigen Anzeichen diskutieren, die mittels OCT und Autofluoreszenz gewonnen werden, und dann wird Patricia über die Bewertung der GA in der klinischen Praxis sprechen. Danach melde ich mich nochmals zu Wort und biete einige praktische Ratschläge zum Management von GA an.

Wir befinden uns tatsächlich am Anfang eines neuen Zeitalters in Bezug auf GA. Zurzeit gibt es bekanntermaßen keine zugelassenen Behandlungen zur Prävention von GA, zur Verzögerung ihrer Entwicklung oder zur Verlangsamung ihres Fortschreitens nach der Diagnosestellung. Es gibt jedoch eine Anzahl von neuen Behandlungen, die sich gegenwärtig im Spätstadium klinischer Studien befinden, und andere, die zeitnah folgen.

Wer behandelt werden soll, wann behandelt, welches Auge und wie lange behandelt werden soll, sind daher alles wichtige Fragen, die noch beantwortet werden müssen. Es wird nicht so einfach sein wie bei der neovaskulären AMD, wo fast jeder behandelt wurde. Es ist unwahrscheinlich, dass die Behandlung individualisiert werden kann, weil es nicht viele Möglichkeiten gibt, womit das Ansprechen bestimmt werden kann. Es ist wahrscheinlicher, dass es eine „ewige“ Behandlung für alle geben wird. Und viele Betroffene mit GA zeigen anfangs wenige oder keine Symptome. Wie kann man daher die Notwendigkeit für diese Behandlung erklären? Wir müssen uns daher auf diese GA-Behandlung einstellen, da dieser Zeitpunkt bald kommen wird. Es ist eine beängstigende, aber auch spannende Aufgabe, die sehr vielversprechend ist.

Was ist also heutzutage der typische Krankheitsweg für Betroffene mit GA? Oft wird der Patient von einem qualifizierten Augenoptiker/Optomist im Wohnort des Patienten identifiziert und möglicherweise nicht an einen Augenarzt überwiesen. Tatsächlich wird bei dem Termin vielleicht nicht einmal ein bildgebendes Verfahren durchgeführt. Oft wird ihm vielleicht geraten, nach Hause zu

gehen und erst dann wiederzukommen, wenn eine plötzliche Sehveränderung eintritt, vielleicht aus Sorge vor einem Übergang zu einer neovaskulären AMD. Nach der Diagnose stellt GA jedoch eine fortschreitende Progression in Richtung Sehverlust dar. Dabei zeigt eine Studie einen medianen Zeitraum von 6 Jahren bis zur Einstufung von Erblindung und einen medianen Zeitraum von 1,6 Jahren, bevor die Sehkraft des gesünderen Auges die Standards für Fahrtüchtigkeit nicht mehr erfüllt.

Wie wird daher die Zukunft aussehen? Wie wird die Krankheitsgeschichte bei Verfügbarkeit von Behandlungen aussehen? Wenn die neue Zeit der Verfügbarkeit von Behandlungen gegen GA anbricht, müssen Empfehlungen für die Untersuchung der PatientInnen ausgearbeitet werden. Welche bildgebenden Verfahren sollten durchgeführt werden und wann sollte eine Überweisung an eine(n) Ophthalmologen/-in erfolgen? In ferner Zukunft wird es vielleicht Algorithmen geben, die bei der Beantwortung vieler aktueller Fragen helfen können. Momentan wäre es eine gute Empfehlung für AugenoptikerInnen/OptometrInnen, ihre PatientInnen an OphthalmologInnen zu überweisen. Der Ophthalmologe muss dann eine bestätigte Diagnose von GA stellen, und nicht die einer vererbten Retinaerkrankung, die oftmals GA vortäuscht. Dann müssen einige grundlegende bildgebende Verfahren durchgeführt werden.

Dies ist daher ein Aufruf an die OphthalmologInnen, sich weiterzubilden, da die PatientInnen sie aufsuchen werden. Fragen Sie sich selbst: Bin ich bereit, diese PatientInnen zu sehen? Weiß ich, wonach ich suchen muss und was ich zu Beginn messen sollte? Im nächsten Abschnitt soll daher mehr darüber gelernt werden, was auf uns AugenärztInnen zukommen wird. Bitte fahren Sie mit dem nächsten Kapitel mit Frank Holtz fort. Ich danke Ihnen vielmals.

Segment 2: Neueste Daten zur geografischen Atrophie: Teil 1

Dr. med. Frank Holz: Hallo, ich bin Frank Holz, Retinaspezialist, Leiter der Abteilung für Ophthalmologie an der Universität Bonn in Deutschland. Willkommen bei diesem Programm. Heute gebe ich Ihnen einen Überblick über die therapeutischen Entwicklungen auf dem Gebiet der geografischen Atrophie (GA) als Folge von altersbedingter Makuladegeneration (AMD).

Leider gibt es nach den Durchbruchtherapien mit den Anti-VEGF-Wirkstoffen bei feuchter AMD noch keine zugelassenen Therapien gegen GA, also für den Krankheitsprozess der atrophischen trockenen Erkrankung im Spätstadium dieses Krankheitsbildes. Glücklicherweise steht jetzt eine große Bandbreite neuer Wege zur Verfügung, die in Angriff genommen werden können, sowie neuer Wirkstoffe, die sich gegenwärtig in der präklinischen oder klinischen Entwicklungsphase befinden; außerdem sind einige Ziele fehlgeschlagen. Mit Lampalizumab wurde beispielsweise eine große randomisierte Phase-III-Studie durchgeführt, in welcher der primäre Endpunkt nicht erzielt werden konnte. Jetzt zeichnet sich glücklicherweise ein Silberstreifen am Horizont ab, insbesondere mit Komplementinhibitoren, die wiederholt ins Auge injiziert werden. Ich werde sie vorstellen und Adnan Tufail wird sie auszugsweise besprechen.

Es gibt den konventionellen Verabreichungsweg mit regelmäßigen intravitrealen Injektionen. Um die Behandlungslast im Zusammenhang mit systemisch verabreichten Arzneimitteln sowohl für PatientInnen als auch medizinisches Personal zu reduzieren, steht beispielsweise auch ein oraler Faktor-D-Inhibitor zur Verfügung. Natürlich könnte letztlich Gentherapie die Lösung sein, und zwar insofern, als sie eine einmalige Behandlung wäre, also nur ein Mal verabreicht wird, und den Zellen praktisch beibringen würde, ein Protein zu produzieren, das die Krankheitsprogression verlangsamen würde. Natürlich sollen diese Ansätze zur Verlangsamung der Progressionsrate führen

und möglichst die Funktion wiederherstellen, sobald die im Zentrum der Makula gelegene Einsenkung der Netzhaut, die Fovea, zerstört ist. Dies sind letztlich zellbasierte Therapien. Es gibt auch bioelektronische Chips, die unter die Netzhaut implantiert werden, aber diese befinden sich offensichtlich in einer sehr frühen Phase der klinischen Entwicklung.

Jetzt stehen glücklicherweise positive Ergebnisse von Phase-III-Studien zur Verfügung, und ich möchte spezifisch Pegcetacoplan ausführlich behandeln, einen C3-Inhibitor, welcher der Hyperaktivität des Komplementsystems entgegenwirkt, indem er praktisch die alternde Makula angreift. Die Studien zweier Phase-3-Studien mit parallelen Designs, DERBY und OAKS, umfassten mehr als 1.200 PatientInnen. Die Behandlung wurde entweder monatlich oder jeden zweiten Monat verabreicht und mit einer Scheinbehandlung verglichen. Die Scheinbehandlung bedeutet hier, dass, da es keinen Behandlungsstandard für Patienten mit GA gibt, keine Injektion ins Auge verabreicht wurde. Wir werden das später im Abschnitt „Sicherheit“ untersuchen. Eine verabreichte Injektion wurde aber praktisch vorgetäuscht. Der primäre Endpunkt war nach 12 Monaten, wobei es sich hier um einen strukturellen Endpunkt handelte: die Gesamtgröße der Läsion, die mittels Autofluoreszenz-Messungen am Fundus bestimmt wurde. Und es gab einige vordefinierte sekundäre Endpunkte nach 24 Monaten, die auch funktionelle Endpunkte umfassten.

Es mussten von den PatientInnen sowohl Einschluss- als auch Ausschlusskriterien erfüllt werden, um in die Studie aufgenommen zu werden, einschließlich einiger oberer/unterer Grenzwerte für die bestkorrigierte Sehschärfe, aber auch einiger struktureller Merkmale der GA-Läsionen. Wichtig war es auch, eine aktive oder frühere CNV in der okulären Vorgeschichte auszuschließen, sodass es sich um ein reines GA-Auge ohne exsudative oder neovaskuläre Manifestation von AMD handelte.

Jetzt komme ich zu den Ergebnissen, deren Messwerte über 24 Monate, über zwei Jahre, hier aufgetragen sind. Man sieht eine Trennung der beiden Kurven, Scheinbehandlung gegen Behandlung jeden Monat oder alle zwei Monate. Die Verzögerung der Progressionsrate in OAKS betrug zwischen 18 % und 22 % und in DERBY zwischen 16 % und 19 %. Dieses Ergebnis war zum Zeitpunkt von 24 Monaten statistisch signifikant. Andere Analysen zeigten, dass die Wirkung im zeitlichen Verlauf steigt, die Divergenz also mit der Zeit zunimmt, und bei einer längerfristigen Behandlung würde die Trennung voraussichtlich noch ausgeprägter sein.

Interessanterweise war das Verhalten der Augen davon abhängig, ob von Anfang an eine foveale Beteiligung vorlag oder nicht. Hier sehen Sie den Unterschied. Wenn das Auge eine Läsion aufwies, die gleich von Anfang von der Fovea verdeckt wurde, war die Verzögerung der Vergrößerung weniger ausgeprägt, 16 % bis 19 %, während sie bei den nichtsubfovealen Läsionen, also bei Atrophieläsionen außerhalb des Zentrums, zwischen 22 % und 26 % betrug. Das könnte später zur Patientenauswahl führen, wenn dieses Medikament in der routinemäßigen klinischen Praxis verfügbar ist.

Es wurden auch funktionale Endpunkte untersucht. Dies ist natürlich eine Herausforderung bei dieser Erkrankung, und es gab einen guten Grund, einen strukturellen Endpunkt zur Untersuchung der Wirksamkeit als primären Endpunkt zu wählen, denn das Phänomen der fovealen Aussparung, also die bestkorrigierte Sehschärfe, kann über sehr lange Zeit aufrechterhalten werden, und die Fovea wird selbst im sehr späten Krankheitsprozess aufgebraucht. Hier in DERBY und OAKS gab es keine Wirkung auf die bestkorrigierte Sehschärfe innerhalb dieses Zeitfensters von 24 Monaten. Natürlich ist bekannt, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt, die praktisch bis zum Lebensende der betroffenen Person anhält. Daher sind vielleicht längerfristige Studien erforderlich, um hier eine Wirkung zu sehen.

Das war auch bei zwei Anzeigewerten in der Mikroperimetrie der Fall. Dort wurde mit einem bestimmten Raster die Retina-Sensibilität im hinteren Augenabschnitt untersucht, und es gab keine Signale bei der mittleren Empfindlichkeitsschwelle und der Anzahl der skotomatösen Punkte.

Aber dann wurde in einer anderen Post-hoc-Analyse der Bereich um den atrophischen Patch herum untersucht, der hier abgebildet ist. Der Randbereich ist offensichtlich ein kritischer Bereich, und es ist dort, wo die Therapie ansetzen soll, um das Überleben der Photorezeptoren zu verlängern. Interessanterweise zeigen die Ergebnisse der Mikroperimetrie an diesem periläsionalen Rand ein Signal, das auch im späteren Teil des 24-monatigen Beobachtungszeitraums statistisch signifikant war. Man sieht hier die Trennung für beide Kriterien: mittlere Schwellenempfindlichkeit und Anzahl skotomatöser Punkte.

Dies ist offensichtlich ein neuer Wirkstoff, der in die Augen abgegeben wird. Die Sicherheit ist von äußerster Wichtigkeit und glücklicherweise wurden Signale, wie bei allen verfahrensbezogenen Sicherheitsrisiken, z. B. Endophthalmitis, in extrem geringer Rate festgestellt. Sie war im scheinbehandelten Auge, in das, wie zuvor erwähnt, keine Injektion verabreicht wurde, natürlich null. Aber ansonsten war das Sicherheitsprofil sehr gut, und wir hätten Vertrauen, eine solche Therapie über einen langen Zeitraum zu verabreichen.

Es gab ein interessantes Signal bezüglich der Entwicklung AMD-bezogener exsudativer Manifestationen, mit und ohne makuläre Neovaskularisation. Die Rate war in den Behandlungsarmen höher, und das kann zu einem Trigger-Effekt der Komplement-Inhibition bei diesem Verlauf der feuchten AMD führen. Das ist interessant und war kein Problem, welche das Visusergebnis bei diesen PatientInnen beeinträchtigte, weil sie dann, im Ermessen des Prüfarztes, mit Anti-VEGF-Therapie behandelt wurden. Wenn dieses Medikament auf den Markt kommt, würde man bei diesem kleinen Anteil von PatientInnen, die bei Vorliegen von GA unter der Behandlung zusätzlich makuläre Neovaskularisation entwickeln, natürlich eine kombinierte Behandlung aus Komplement-Inhibition für den atrophischen Prozess und VEGF-Therapie für die exsudative Komponente einsetzen.

Zusammenfassend hat Pegcetacoplan tatsächlich die Wachstumsrate der GA-Läsionen bei PatientInnen mit altersbedingter Makulaerkrankung der trockenen Form im Spätstadium verlangsamt. Diese lag im Bereich von 20 oder mehr Prozent innerhalb eines Zeitrahmens von 24 Monaten, in denen die PatientInnen überwacht und die Behandlungseffekte untersucht wurden. Die Post-hoc-Ergebnisse der periläsionalen Mikroperimetrie gaben Hinweise auf eine funktionelle Erhaltung dieser Zapfen und Stäbchen, die sich außerhalb befinden, die sich an der Randzone der GA befinden. Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil mit dem anderer Studien überein, in denen eine intravitreale Verabreichung der Wirkstoffe durchgeführt wurde. Es trat eine leicht erhöhte Inzidenz der exsudativen Phänotypen von AMG im Zusammenhang mit der Behandlung mit Pegcetacoplan auf.

Ich möchte auf den Vortrag von Adnan Tufail hinweisen, der dann die nächste Welle von Therapeutika besprechen wird. Vielen Dank für Ihr Interesse.

Segment 3: Neueste Daten zur geografischen Atrophie: Teil 2

Adnan Tufail, MD, FRCOphth: Hallo, ich bin Adnan Tufail. Ich bin Spezialist für Retinaerkrankungen in London, Vereinigtes Königreich. Willkommen bei diesem Segment, Neueste Daten zur geografischen Atrophie (GA), Teil 2.

Sie haben bereits Daten zum C3-Inhibitor von Frank Holtz gesehen. In diesem Vortrag werde ich positive Phase-III-Daten zu dem Medikament Avacincaptad Pegol, einem C5-Inhibitor, und auch andere wichtige Ansätze zur Behandlung von GA vorstellen, die sich in früheren Stadien der Medikamentenentwicklung befinden.

Ich möchte die multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelt-maskierte Phase-III-Studie zu Avacincaptad Pegol 2 mg im Vergleich mit einer Scheinbehandlung vorstellen. Hier sehen Sie das Studiendesign. Im ersten Jahr wurden den PatientInnen monatliche Injektionen, bis zu Monat 12, verabreicht. Anschließend wurden sie mittels erneutem Randomisierungsverfahren im Verhältnis 1:1 entweder einer weiterhin monatlichen Behandlung oder einer Behandlung alle zwei Monate im Vergleich mit einer Scheinbehandlung über höchstens 24 Monate zugewiesen. Der Zeitpunkt des primären Endpunkts war Monat 12.

Im Gegensatz zur Studie zum C3-Inhibitor, die Frank Holtz vorgestellt hat, hat diese Studie ähnliche Einschluss-/Ausschlusskriterien, neben dem, dass sich die GA-Läsionen zwar nicht im Zentrum der Fovea befinden durften, aber trotzdem innerhalb von 1.500 Mikrometern vom Zentrum der Fovea liegen mussten, und es keine Hinweise auf choroidale Neovaskularisation in jeweils einem Auge bei Baseline geben durfte.

Die Merkmale bei der Baseline waren zwischen den zwei Gruppen der GATHER2-Studie gleich verteilt und die Behandlungstreue war ähnlich und betrug mehr als 90 % in beiden Gruppen.

Diese Folie zeigt den primären Wirksamkeitsendpunkt der Rate der Veränderung von GA über 12 Monate auf der Grundlage der mittleren Befunde an 3 Zeitpunkten mittels Fundus-Autofluoreszenz mithilfe der Quadratwurzelumwandlung, um den Unterschied der Läsionsgröße bei Baseline abzuschwächen. Und dieses Ergebnis zeigte einen positiven Endpunkt mit einer Reduktion des Läsionswachstums von 14,3 % im Vergleich mit dem Arm der Scheinbehandlung.

Bei Betrachtung dieser Daten auf üblichere Weise, das heißt, der mittleren Änderung der beobachteten Daten gegenüber der Baseline, zeigte sich beruhigenderweise eine positive Reduktion des Läsionenwachstums von 17,3 % im Vergleich mit der Baseline. Die Vorteile in Bezug auf sowohl Läsionsgröße bei Baseline, Sehschärfe bei Baseline als auch dem Muster bei Fundus-Autofluoreszenz wurden über alle Subgruppen hinweg beobachtet, und zwar sowohl in der GATHER1- als auch GATHER2-Studie.

Die zuvor veröffentlichte GATHER1-Studie hat jetzt einen Nachuntersuchungszeitraum von 18 Monaten, und die Vorteile über die Subgruppen hinweg, die in GATHER1 festgestellt wurden, erhöhten sich ermutigenderweise mit der Therapiedauer, wie gezeigt.

Wir haben die Vorteile diskutiert, was ist mit potenziellen unerwünschten Ereignissen? Auf dieser Folie sind sowohl die okularen als auch nicht okularen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) zusammenfassend dargestellt. Erwartungsgemäß gab es bei einem intravitrealen Verfahren mehr okulare Nebenwirkungen im Interventionsarm als im Arm mit der Scheinbehandlung, aber ermutigenderweise gab es keine Anzeichen von nicht okularen Nebenwirkungen. Nur sehr wenige der okularen Nebenwirkungen führten zu einem Behandlungsabbruch.

Von den TEAEs, die eine Rate von mehr als 2 % im Studienauge aufwiesen, waren choroidale Neovaskularisation und Anstieg des Augeninnendrucks am bedeutsamsten. Es gab keine Anzeichen von schwerwiegender intraokularer Entzündung in der Interventionsgruppe, was angesichts der Bedenken im Zusammenhang mit neueren Medikamenten, die erhebliche Entzündungssyndrome des hinteren Augensegments verursachen, sehr ermutigend ist.

Das GATHER2-Programm beinhaltete ein umfangreiches Surveillance-Programm für CNV. Hierbei wurde CNV nicht einfach auf Grundlage des Berichtens von CNV durch den Arzt bestimmt, sondern auch mittels Überprüfung aller Bilder und Bestimmung der Art der CNV durch das Messzentrum. Aufgrund dessen war die Ereignisrate von CNV im Interventionsarm höher als im Arm mit der Scheinbehandlung. In den meisten Fällen handelte es sich um exsudative AMD, aber bei einem Fall handelte es sich um makuläre Neovaskularisation der nichtexsudativen Form.

Festzuhalten ist, dass es zwei positive Phase-III-Studien zum C5-Inhibitor im Vergleich mit einer Scheinbehandlung gibt. Es traten dort keine schwerwiegenden intraokularen Nebenwirkungen auf, außer einem erhöhten Risiko von CNV im Einklang mit anderen Komplementinhibitoren zur Behandlung von GA.

Jetzt stehen daher zwei positive Phase-III-Interventionen zur Verfügung, C3 und C5, die durch regelmäßige intravitreale Injektionen verabreicht werden.

Ich werde jetzt über Behandlungsansätze in der Frühphase sprechen, sowohl Komplement- als auch Nichtkomplement-Ansätze, die entweder mittels regelmäßiger intravitrealer Injektion, systemischer Therapie oder einmaliger Gentherapie verabreicht werden. Bei einer chronischen Erkrankung werden längerfristige systemische Therapien und Gentherapien attraktiver sein. Die Ansätze der Gentherapie beinhalten subretinale Injektionen des Transgens für Komplementfaktor 1, die GT5005-Studie und einen neuartigen Ansatz der intravitrealen Injektion eines AAV-Vektors zur Produktion von CD59, das den MAC-Komplex inhibiert.

Ein alternativer Ansatz zur Inhibition eines Komplement-Signalweges besteht daher in der Wiederherstellung von normalen Faktor-H-Konzentrationen, statt in der Hemmung von Faktoren in einer Komplement-Kaskade. In der Phase-II-Studie ReGatta wurden PatientInnen aufgrund des Genotyps und einer intravitrealen Gabe des verabreichten Komplementfaktors H ausgewählt. In diesen Studien im Frühstadium traten keine signifikanten Sicherheitsrisiken auf, und es gab auch Vorschläge zur Bestimmung der Wirksamkeit auf Grundlage von Biomarkern.

Ein ganz und gar anderer Ansatz sind die Mitochondrien als Zielmoleküle. Sie spielen bekanntermaßen im Alterungsprozess mit nachfolgendem Zelltod und Auslösung von Inflammation eine wichtige Rolle. In dieser Phase-I-Studie zu subkutanem Elamipretid gab es einige Vorschläge zum Nutzen und Sicherheitsrisiken bezüglich Inflammation im Zusammenhang mit subkutaner Injektion.

Letztendlich ein Ansatz, der die Funktion wiederherstellen kann, obwohl dies nach bestätigter Diagnose von GA ein schwieriger Bereich ist, denn es wird nicht nur das retinale Pigmentepithel (RPE) verloren, sondern auch die Schicht der Choriokapillaris und der Photorezeptoren. Es ist also schwierig, die RPE-Zellen zu ersetzen, um die angrenzenden Schichten wiederherzustellen. Die meisten aktuellen Studien zu RPE-Stammzellen konzentrieren sich auf neovaskuläre AMD, aber einige andere untersuchen auch die Herausforderungen der GA.

Bei der Phase-I/II-Studie OpRegen, wie hier gezeigt, wurden humane embryonale, aus Stammzellen gewonnene RPE-Zellen in den subretinalen Raum injiziert, wobei die meisten PatientInnen bereits offiziell als blind galten. Aber in der Kohorte, in der noch eine gewisse visuelle Funktion vorhanden war, wurde ein Nutzen vorgeschlagen, obwohl die Vergrößerung des GA-Bereichs nicht inhibiert war und erwartungsgemäß eine Reihe von operationsbedingten Nebenwirkungen auftraten.

Zusammenfassend wurde in beiden Phase-III-Studien zu Avacincaptad Pegol der primäre Wirksamkeitsendpunkt erfüllt, zusammen mit einem sehr guten Sicherheitsprofil, neben einem

kleinen erhöhten Risiko von CNV und einigen Problemen mit dem Intraokulardruck. Und ich habe bereits über eine Anzahl von anderen Interventionen in früheren Entwicklungsstadien gesprochen, die sowohl in die Komplement- als auch Nichtkomplementwege eingreifen, wobei dies mittels intravitrealer Gentherapie als auch systemischen Verabreichungswegen geschieht.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit! Bitte sehen Sie sich jetzt das nächste Segment mit Giovanni Staurenghi an.

Segment 4: Bildgebung: Wie sieht geografische Atrophie aus?

Giovanni Staurenghi, MD: Hallo, ich bin Giovanni Staurenghi. Ich arbeite als Ophthalmologe und Spezialist für Retinaerkrankungen in Mailand, Italien. Willkommen bei diesem Segment, „Bildgebung: Wie sieht geografische Atrophie (GA) aus?“

Eine Reihe von WissenschaftlerInnen, GrundlagenforscherInnen, IngenieurInnen möchten im Rahmen eines Treffens eine bessere Methode zur Klassifizierung von GA finden. Natürlich war der erste Schritt: Was sind die besten bildgebenden Modalitäten zur Identifikation von GA? Also Farbbilder, OCTs, Autofluoreszenz und Angiografien.

Wie sieht es mit OCTs aus? OCTs können als strukturelle OCTs und Vollbild-OCTs verwendet werden. Fluorescein-ICGA und OCT-A werden zur Identifikation des Auftretens von möglichen makulären Neovaskularisationen (MNV), das zusammen mit GA auftreten kann, verwendet. Aber OCT-A und ICGA können auch für eine Differenzialdiagnose nützlich sein.

GA stellt sich auf der Fundusautofluoreszenz-Aufnahme als dunkler Bereich dar. Woran liegt das? Weil die Fluoreszenz vom Lipofuscin stammt, und Lipofuscin ist in RPE-Zellen enthalten. Ein dunkler Bereich bedeutet daher, dass Lipofuscin fehlt, was dem Fehlen von RPE-Zellen gleichkommt.

Auch bei Einsatz der Autofluoreszenz kann in der Tat der Bereich der fehlenden RPE entdeckt werden. Leider kann jedoch das Fehlen von RPE oder makuläre Atrophie bei verschiedenen Krankheiten üblich sein, nicht nur bei AMD. Hier, die EMAP (extensive Makulaatrophie mit Pseudodrusen-artiger Erscheinung), aber sie ähnelt der AMD, nur ist der Patient viel jünger, Eintrittsalter beginnt mit Anfang 40, mütterlicherseits vererbter Diabetes und Taubheit (MIDD) und dann die Atrophie, die das PRPH2-Gen oder das Stargardt-ABCA4-Gen für Morbus Stargardt betrifft. Diese sind ähnlich, und es gibt eben andere bildgebende Modalitäten, OCT-A und ICGA, die bei Identifikation und Differenzialdiagnose nützlich sein können.

Wenn jedoch die frühen Stadien dargestellt werden sollen, muss die strukturelle OCT eingesetzt werden.

Dieses Manuskript enthielt eine Liste von Anzeichen: Hypertransmission aufgrund von fehlendem Gewebe, RPE und Außenschicht der Retina; mehr Licht kann in die Retina eindringen. Oder, wenn sie unvollständig ist und nur einige wenige Bereiche vorhanden sind, wo RPE oder die Retina noch erhalten ist, aber ein bestimmtes Signal mit Namen „Barcode“ zeigt. Oder Abschwächung des RPE, wo zwar noch einiges Material vorhanden ist, aber kein RPE. Oder subretinale drusenoide Ablagerungen bzw. retikuläre Pseudodrusen: Diese sind Ablagerungen über dem RPE und diese sind sehr wichtig, da eine starke Korrelation zwischen retikulären Pseudodrusen und dem Erscheinungsbild der GA besteht. Tatsächlich kann man die Ausdünnung der äußeren Körnerschicht erkennen: Diese ist schwer zu identifizieren, wenn man nicht mit „normalen“ PatientInnen eicht. Aber ein Algorithmus kann diesen Bereich leicht identifizieren. Ziemlich bald wird dieses Anzeichen

für die Identifikation und Vorhersage der Atrophieprogression mittels AI verwendet werden. Dann, zu guter Letzt, die Kavitation der inneren Körnerschicht. Dies ist auch ein wichtiges Anzeichen, weil es meistens mit einem Anzeichen einer aktiven CNV verwechselt wird. Denken Sie daran, dass bei Vorliegen einer Zyste, mit erkennbarer darunter liegender Hypertransmission oder einem Barcode – denken Sie daran, dass es sich nicht um eine aktive MNV handelt, sondern um ein Zeichen einer beginnenden Atrophie.

Auf Grundlage von OCT-Aufnahmen wurden neue Definitionen vorgeschlagen: vollständiges RPE und äußere Netzhautatrophie (cRORA) oder unvollständiges RPE und äußere Netzhautatrophie (iRORA); vollständige äußere Netzhautatrophie und unvollständige äußere Netzhautatrophie (die bei angeborenen Krankheiten häufiger auftreten).

Wie wird cRORA definiert? Das ist ein Bereich von Hypertransmission, der einen Durchmesser von mindestens 250 Mikrometer in jeder lateralen Richtung aufweist. Sie wird durch einen Bereich der Abschwächung oder des Bruchs der RP mit einem Durchmesser von mindestens 250 Mikrometer charakterisiert. Weiterhin gibt es Anzeichen für die Degeneration der darüber liegenden Photorezeptoren. Das Gegenteil, iRORA, ist ein Bereich der Signal-Hypertransmission, der kleiner als 250 Mikrometer misst. Es handelt sich um einen entsprechenden Bereich der Abschwächung oder des Bruchs, ebenfalls kleiner als 250 Mikrometer, und natürlich mit Anzeichen der Degeneration darüber liegender Photorezeptoren. iRORA geht also cRORA voraus.

Es gibt neue zusätzliche Merkmale der OCT. Kürzlich wurden neue Daten der American Academy of Ophthalmology vorgestellt. In einigen Veröffentlichungen wird gezeigt, dass der Bereich der fehlenden Photorezeptorschicht (mittels OCT und dann mithilfe der AI identifiziert), dass dieser Bereich erkennbar größer ist als die RPE-Atrophie, die mittels Autofluoreszenz dargestellt wurde. Das leuchtet ein, da das RPE selbst bei fast vollständigem Fehlen der Photorezeptor- und äußeren Netzhautschicht trotzdem vorhanden sein kann. Bei Messung dieses Bereiches ist dieser natürlich größer als auf der Autofluoreszenzaufnahme der makulären Atrophie. Natürlich wird die RPE-Atrophie diesen Bereich wahrscheinlich bald erfassen.

Zusammenfassend würde ich für den Nachweis von GA Autofluoreszenz, aber auch die OCTs, vorschlagen, insbesondere zur Erkennung der früheren Anzeichen.

Danke für Ihre Aufmerksamkeit. Bitte sehen Sie sich den nächsten Abschnitt mit Patricia Udaondo an. Vielen Dank.

Segment 5: Bewertung der geografischen Atrophie in der klinischen Praxis

Patricia Udaondo, MD: Hallo, ich bin Patricia Udaondo. Ich bin Spezialistin für Retinaerkrankungen in Valencia, Spanien. Ich möchte Sie bei diesem Segment: „*Bewertung der geografischen Atrophie (GA) in der klinischen Praxis*“ begrüßen. In den nächsten Minuten möchte ich Ihnen eine Anleitung geben, was gemessen und überwacht werden sollte, wenn Sie in Ihrer Praxis PatientInnen mit GA aufgrund von AMD sehen.

Wahrscheinlich lautet die erste Frage: Warum sollten PatientInnen mit GA bewertet werden? Weil es genau bis heute nicht gemacht wurde. Der wahrscheinlich wichtigste Grund besteht darin, dass es bei Betrachten einer Pathologie einen Unterschied macht, ob für diese möglicherweise eine Behandlung zur Verfügung steht.

Ich halte es für wichtig, sich mit der Bewertung der GA in der klinischen Praxis auf sorgfältigere Art und Weise vertraut zu machen, als dies bisher der Fall war, um zu lernen, wie PatientInnen identifiziert werden oder wie man einen Patienten bestimmt, der von einer möglichen Behandlung am besten profitieren kann. Und auch, weil die Bewahrung der Fovea, unabhängig von ihrer Größe, einen Nutzen in Bezug auf die Sehschärfe darstellen kann.

Die Progression der GA ist bekanntermaßen wichtigen Schwankungen unterworfen. Ebenso kann man sagen, dass trotz der Tatsache, dass Läsionen mit einer sehr langsamen oder sehr schnellen Progression beobachtet werden können, die Progressionsraten von GA, die in der Literatur für die Gesamtpopulation berichtet wurden, zwischen 0,5 und 2,6 Quadratmillimeter betragen. Und es wurde geschätzt, dass das Fortschreiten der GA von nichtzentraler bis zentraler GA innerhalb von durchschnittlich 2,5 Jahren, was nicht viel ist, stattfindet, was einen großen Unterschied bei der Sehkraft macht. Die zentrale GA ist definiert als finaler Befall des Zentralpunktes der Fovea.

Aber welchen Einfluss hat diese von GA befallene Fovea bzw. die Veränderung von extrafoveal zu foveal auf die Sehschärfe, die am Ende für die PatientInnen das Wichtigste ist? Die Analyse der Daten aus der routinemäßigen klinischen Praxis zeigen, dass sich die Sehkraft um 22 Buchstaben vermindert, was gleichzusetzen ist mit 4 Linien der Sehschärfe über 5 Jahre bei GA. In 5 Jahren kann sich die Sehschärfe, GA und das Leben der PatientInnen dramatisch verändern.

Wir möchten das Progressionsrisiko verstehen und wir möchten den PatientInnen eine Prognose gehen, die wahrscheinlich am wichtigsten ist. Das ist nicht leicht. Warum? Weil die Progressionsraten der GA sowohl inter- als auch intraindividuelle Schwankungen zeigen, wie ich dies schon zu Anfang erwähnte. Daher umfassen wahrscheinlich die Faktoren, welche die wichtigsten Prognosefaktoren für die Progressionsraten eines jeden Einzelnen sind: Läsionsmerkmale sowohl des betroffenen als auch des anderen Auges, genetische Faktoren, Umweltfaktoren und auch demografische Faktoren können eine Rolle spielen.

Wahrscheinlich ist es daher am wichtigsten, die Merkmale der GA-Läsionen bei der Baseline zu bestimmen. Es sollten 3 Dinge beachtet werden: die Größe der Läsion, die Fokalität und der Ort des Auftretens. Die Größe: Es ist offensichtlich, die Assoziation von kleinen Läsionen mit einer geringeren Progression und die höheren Progressionsraten von Läsionen, die größer sind, zu betrachten. Dies spiegelt die Heterogenität wider, die bei PatientInnen mit derselben Erkrankung, aber unterschiedlichem Progressionsrisiko beobachtet werden kann. Zweitens, Fokalität: es gibt multifokale Läsionen, die mit höherem Risiko verbunden sind, als unifokale Läsionen. Wichtig sind aber auch Läsionsumfang und Abweichung von der Singularität, die ein höheres Risiko einer schnelleren Entwicklung von GA aufweisen. Und schlussendlich, Ort des Auftretens: Wir kennen, weil wir es viele Male gehört haben, den Unterschied bei der Progression, je nachdem, ob die Läsion die Fovea beeinflusst (es sich also um eine foveale Läsion handelt) oder diese extrafoveal ist. Und was wird als foveal oder extrafoveal erachtet? Wenn sie sich innerhalb von 300 Mikrometer Durchmesser vom inneren Fovea-Kreis befindet. Heute ist bekannt, dass wahrscheinliche folgende Merkmale am wichtigsten und einfachsten zu bestimmen sind: Größe, Ort des Auftretens und ob es sich um eine multifokale Läsion handelt oder nicht.

Aber jetzt möchte ich zu den Einzelheiten kommen. Ich möchte Sie erinnern, dass das Vorliegen von retikulären Pseudodrusen und auch von vitreomakulären Traktionen wichtige Risikofaktoren für die Progression von intermediärer AMD zur GA darstellen. Und es ist sehr einfach, beide dieser Faktoren zu erkennen.

Andere Faktoren, die betrachtet werden könnten, sind mit Mustern auf Fundus-Autofluoreszenz-Aufnahmen verbunden. Unter Hinzunahme einiger weiterer diesbezüglicher Daten kann gesagt werden, dass die GA-Progressionsraten mit dem Ausmaß oder der Menge der Hyperautofluoreszenz in der Läsionsumgebung – definiert als fokale Hyperfluoreszenz im Randbereich oder als konvexe Hülle – positiv korrelieren. Zum Schluss sollen die Autofluoreszenz-Muster, die klassifiziert und bekannt sind, genau definiert werden: also keine Anwesenheit von Atrophie, fokal, bandförmig, fleckförmig oder diffus. Die diffusen Muster wurden weitergehend kategorisiert als absonderlich, verzweigt, fein granulär und periphere punktförmige Flecken oder tropfend. Die wichtigsten Muster oder solche mit höherem Risiko für Progression der GA sind also besonders diffus und besonders unter den diffusen, verschiedenen Mustern ist das diffus-tropfende wahrscheinlich das risikoreichste Muster für GA.

Hier haben Sie ein Beispiel eines meiner PatientInnen, das wahrscheinlich ein sehr gutes Beispiel ist und als Zusammenfassung dienen kann. Es müssen diese große Läsionsgröße bei der Baseline, multifokale Läsionen, periläsionales Autofluoreszenz-Muster – ob es diffus ist und ob es besonders diffus-tropfend ist – und ob es sich um einen nichtfovealen Ort des Auftretens handelt, bestimmt werden. Mit diesen 4 wichtigen Aspekten können die Profile mit dem höchsten Risiko für die Progression von GA im betroffenen Auge bestimmt werden. Auf der anderen Seite muss beachtet werden, dass die Anwesenheit von GA im anderen Auge auch ein sehr wichtiger Risikofaktor ist.

Zum Schluss möchte ich Sie erinnern, dass wir jetzt mehr Aufmerksamkeit auf die richtige Klassifizierung von PatientInnen mit GA legen müssen, und zwar gemäß der Befunde im OCT, aber auch in Autofluoreszenz-Aufnahmen. Suchen Sie dabei einfach nach diesen Merkmalen oder Risikofaktoren für Progression. Dann ist man in der Lage zu entscheiden, welches der richtige oder ideale zu behandelnde Patient ist.

Vielen Dank für Ihr Interesse. Bitte fahren Sie mit dem nächsten Kapitel mit Robyn Guymer fort.

Segment 6: Praktische Ratschläge zur Behandlung der geografischen Atrophie

Robyn Guymer, MBBS, PhD: Hallo, ich bin Robyn Guymer aus Melbourne, Australien. In diesem Abschlusskapitel gebe ich Ihnen praktische Ratschläge zur Behandlung der geografischen Atrophie (GA), damit Sie auf die PatientInnen vorbereitet sind, die Sie nach Behandlungen der GA fragen. Ich möchte Ihnen einige praktische Fälle vorstellen.

Dies ist der erste Fall und dies ist vielleicht die Art Fall, wo ein Patient, den Sie eventuell in Betracht ziehen, für eine Behandlung infrage kommt. Zuerst ist zu beachten, dass die Fundus-Autofluoreszenz (FAF) eine ideale Möglichkeit ist, Veränderungen über die Zeit bei diesem Patienten zu erfassen, und eine tolle Möglichkeit, PatientInnen und ihren Betreuungspersonen mitzuteilen, was im Laufe der Zeit passiert. Hier ist erkennbar, dass über 3 Jahre ein beständiger Anstieg des Wachstums der Atrophie-Flecken stattgefunden hat, wie hier in Schwarz zu sehen. Aber die zentrale Fovea ist von der Atrophie weiterhin nicht betroffen. Und Sie können sehen, dass die Sehschärfe über die 3 Jahre unverändert geblieben ist. Diese extrafoveale Läsion ist vielleicht der idealste Fall überhaupt, um eine Behandlung zu erwägen, falls die Progression in Richtung Fovea verlangsamt werden kann – mit dem Gedanken, die Sehkraft dieser Person zu erhalten, damit sie noch für eine etwas längere Zeit lesen kann, bevor diese Atrophie die Fovea befällt.

Der zweite Fall könnte Ihnen präsentiert werden als eine Person mit GA, wobei sichergestellt werden muss, dass keine, vielleicht anderen Ursachen der Atrophie falsch diagnostiziert werden. Anhand

dieses Farb-Fundusfotos ist es sehr schwer zu sagen, ob es sich bei der zugrunde liegenden Erkrankung nicht um altersbedingte Makuladegeneration (AMD) handelt. Aber nochmals: Autofluoreszenz ist hier entscheidend. Auf der Autofluoreszenz-Aufnahme ist erkennbar, dass es sich um kein Muster handelt, das bei AMD vorkommt. Dies ist ein Patient mit Morbus Stargardt, und er wäre eine ganz falsche Person für eine Behandlung, die für AMD vorgesehen ist. Vererbte Retinaerkrankungen werden wahrscheinlich ihre eigenen Behandlungen haben, die sehr verschieden von denen für GA sein werden.

Fall 3 ist vielleicht ein weniger eindeutiger Fall für eine Behandlung. Hier können Sie die longitudinale Veränderung über 3 Jahre erkennen. Die Sehkraft war bei Vorstellung mit 20/200 bereits sehr schwach, da diese Atrophie erkennbar in der Fovea begann. Im zeitlichen Verlauf gab es einen kleinen Anstieg in dem Bereich, aber die Sehkraft hat sich aufgrund der Tatsache, dass die Fovea so frühzeitig befallen war, nicht verändert. Dies ist eine Art des Falles, bei dem es vielleicht auf den Einzelnen ankommt, was im anderen Auge passiert, was die Sehbedürfnisse sind, das Alter. Wenn aber beispielsweise das andere Auge eine gute Sehkraft aufweist, eine intermediäre AMD, dann handelt es sich vielleicht um einen Fall, wo man vielleicht nichts tun und sich auf das andere Auge konzentrieren kann.

Mit dem 4. Fall behandeln wir die Frage: Was ist bei früheren Stadien der Atrophie zu tun? Wie Giovanni erwähnt hat, kann man heute auf einer OCT frühe Anzeichen einer Atrophie identifizieren, bevor GA offen zutage tritt. Und in diesem Fall treten im 1. Jahr konfluente weiche Drusen auf, was aber nicht zu lange dauerte. Im 2. Jahr sind bereits Anzeichen einer aufkommenden GA sichtbar, was sich in der OCT-Aufnahme als Anzeichen der Absenkung der äußeren plexiformen Schicht und der inneren Körnerschicht bemerkbar macht. In diesem Fall ist der Anfang der Atrophie sichtbar, und vielleicht ist jetzt die Zeit gekommen, für diesen Patienten das Konzept neuer Behandlungen einzuführen und nicht noch ein Jahr zu warten. Man kann jetzt erkennen, dass bei diesem Patienten ein Bereich im OCT sichtbar ist, der als cRORA oder komplettes RPE klassifiziert würde, und eine äußere Netzhautatrophie und auf den anderen Aufnahmen der Beginn einer Atrophie mit einem kleinen Fleck. Das ist daher die Art eines Patienten, bei dem Sie frühzeitig das Konzept einführen könnten, dass eine Behandlung auf jeden Fall auf dem Weg ist und vielleicht in der nahen Zukunft von dem Patienten in Erwägung gezogen werden sollte.

Was machen Sie daher heute oder morgen, wenn PatientInnen bei Ihnen vorstellig werden? Wenn Sie nicht über die Fertigkeiten und Ausrüstung verfügen, die Informationen in dieser Schulung umzusetzen, sollten Sie vielleicht über die Überweisung Ihrer PatientInnen mit GA an einen Ophthalmologen nachdenken. Dieser kann die Diagnose bestätigen, eine vererbte Netzhauterkrankung ausschließen und dann entsprechende Bildaufnahmen zur Baseline anfertigen. Falls Sie doch die Fertigkeiten und Ausrüstung besitzen, führen Sie bitte umgehend bildgebende Verfahren bei den PatientInnen mit GA durch, um Baseline-Daten zu erhalten. Auch die Wachstumsrate ist ein sehr wichtiger Punkt bei den Gesprächen mit PatientInnen. Fertigen Sie eine FAF- und eine OCT-Aufnahme mit hoher Dichte an. Diese sind bei der Beratung des Patienten und der Planung zum „wenn“ und „ob“ einer Behandlung hilfreich. Beginnen Sie das Gespräch mit der Möglichkeit einer Behandlung in der nahen Zukunft. Auf diese Weise sind Sie besser vorbereitet, Ihre PatientInnen mit GA zu betreuen, wenn eine Behandlung ansteht.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und vielen Dank an unsere Vortragenden, Frank, Adnan, Giovanni und Patricia. Ich hoffe, Ihnen hat die Schulung Spaß gemacht, und hoffe, sie war informativ und ist hilfreich für den Umgang mit GA-PatientInnen in Ihrem beruflichen Alltag. Bitte fahren Sie mit der Beantwortung der folgenden Fragen fort und nehmen Sie die Bewertung vor. Vielen Dank.

Diese Mitschrift wurde nicht redigiert.

Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung

Dieses Dokument ist nur für Schulungszwecke bestimmt. Für die Lektüre dieses Dokuments werden keine CME-Credits (Continuing Medical Education bzw. ärztliche Fortbildung) vergeben. Wenn Sie an diesem Fortbildungsangebot teilnehmen möchten, besuchen Sie bitte www.medscape.org/viewarticle/984692

Bei Fragen zum Inhalt dieser Fortbildungsmaßnahme wenden Sie sich bitte an deren Anbieter unter CME@medscape.net.

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net

Die oben vorgestellte Fortbildungsmaßnahme kann simulierte, fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in diesen Szenarien dargestellten PatientInnen sind fiktiv, und ein Zusammenhang mit einem tatsächlichen PatientInnen ist nicht beabsichtigt und sollte auch nicht hergestellt werden.

Das hier präsentierte Material spiegelt nicht notwendigerweise die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen wider, die Bildungsprogramme auf medscape.org unterstützen. In diesen Materialien werden möglicherweise therapeutische Produkte besprochen, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (US Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, sowie Off-Label-Anwendungen von zugelassenen Produkten. Vor der Anwendung der besprochenen therapeutischen Produkte sollte eine qualifizierte medizinische Fachkraft konsultiert werden. Die Leser sollten alle Informationen und Daten überprüfen, bevor sie Patienten behandeln oder die in dieser Fortbildung beschriebenen Therapien anwenden.

Medscape Education © 2022 Medscape LLC