

Universitäts-Augenklinik Freiburg

Ärztlicher Direktor
Universitätsprofessor
Dr. Thomas Reinhard

Killianstrasse 5
79106 Freiburg
Tel.: 0761/270-40010

254. Augenärzteabend am 05.08.2011

1.	Prof. Dr. Stürmer	Subkonjunktivale Platzhalter in der Filtrationschirurgie
2.	PD Dr. Jordan	Trabektom-Update
3.	Dr. Stahl	Retinologie aktuell: Lucentis oder Avastin - die CATT Studie
4.	Fr. Dr. Lautebach	Update „Vergrößernde Sehhilfen“
5.	Prof. Dr. Hansen	Neue retinologische Studien in Freiburg

Subkonjunktivale Platzhalter in der Filtrationschirurgie

Prof. Dr. J. Stürmer, Winterthur

Die Trabekulektomie (TE) bleibt auch nach 40 Jahren der Goldstandard der Glaukomchirurgie, da sie eine einfache, kostengünstige und schnelle Operation ist. Für eine TE braucht es weder teure Instrumente oder Geräte, noch teure Implantate. Die Drucksenkung der Operation ist exzellent und die TE wurde als der Standard der operativen Glaukombehandlung bei allen großen prospektiven Studien verwendet. Die Technik der TE wurde in den letzten Jahren verfeinert und beinhaltet heute die Applikation von Cytostatika (MitomycinC) intraoperativ und Antimetaboliten (5-Fluorouracil) postoperativ. Der Hauptgrund des Versagens einer TE bleibt die Vernarbung im subkonjunktivalen Raum, die trotz des Einsatzes der obengenannten Substanzen nicht in allen Fällen kontrollierbar ist.

Der Einsatz eines subkonjunktivalen Platzhalters schafft einen **präformierten Raum** für die Entstehung eines flachen, diffusen Filterkissens, das in der klinischen Erfahrung längerfristig die besten Resultate ergibt. Es werden 2 verschiedene Platzhalter derzeit bei der TE verwendet, das Ologen® Implantat und Healaflow®.

Das **Ologen® Implantat** besteht aus einer **porösen Kollagen-Glycosaminoglycan Matrix** mit einer Porengröße von 10-300 Mikrometer. Es ist kommerziell in verschiedenen Größen erhältlich, für die Glaukomchirurgie wird ein Implantat von 10x10x2 mm verwendet. Das Ologen Implantat wird nach der lockeren Readaptation des TE-Deckels unter die Bindehaut implantiert. In klinischen Studien zeigt sich bei der Verwendung des Ologen-Implantates gegenüber der Verwendung von Mitomycin C eine weniger ausgeprägte Avaskularität des Filterkissens, bei allerdings einer geringeren Anzahl von prognostisch günstigen Mikrozysten und damit schlechteren Drucksenkung. In Einzelfällen kann die Verwendung eines Ologen-Implantates auch bei Revisionsoperation wegen einer Filterkissenversagens bei Tube-Shunts oder bei Tube-Exposition hilfreich sein.

Healaflow® ist ein injizierbares **hochvisköses Healuronsäurepräparat**. Es besteht aus quervernetzter Healuronsäure mit sehr großem Molekulargewicht und wird sonst für ästhetische Indikationen (Unterspritzen der Haut in der unteren Gesichtshälfte) verwendet. Im Rahmen der TE wird Healaflow zur Verhinderung von Adhäsionen unter den Trabekulekto-

miedeckel und am Ende der OP nach dem Bindehautverschluss unter die Bindehaut zur Schaffung eines präformierten Filterkissens appliziert. Eigene Ergebnisse an mittlerweile mehr als 250 TE sind vielversprechend. Neben einer guten Druckkontrolle bei 86% der Patienten ohne zusätzliche Medikamente zeigt sich eine sehr hohe Anzahl flacher, diffuser Filterkissen. Selbst wenn sich eine sog. Tenonzyste entwickelt, haben noch viele Patienten einen Augeninnendruck unter 18 mm Hg. In Winterthur verwenden wir routinemäßig bei allen alleinigen Trabekulektomien (nicht bei der kombinierten Phako/TE) Healaflow®.

Literatur

Rosentreter A, Schild AM, Jordan JF, Krieglstein GK, Dietlein TS: A prospective randomized trial of trabeculectomy using mitomycin C vs an ologen implant in open angle glaucoma. Eye (Lond). 2010 Sep;24(9):1449-57.

Stürmer J, Mermoud A, Sunaric Megevand G: Erste Erfahrungen mit einem retikulierten Hyaluronsäurepräparat bei der Trabekulektomie. Klin. Mbl. Augenheilkd. 2010 Apr;227(4):273-6. Epub 2010 Apr 20.

Prof. Dr. med. Jörg Stürmer
Augenklinik Kantonsspital Winterthur
Braucherstr. 15
8400 Winterthur
joerg.stuermer@ksw.ch

2.

Trabektom-Update

PD Dr. J. Jordan, Universitäts-Augenklinik Freiburg

Das juxtakanalikuläre Trabekelmaschenwerk ist als physiologisch dynamisches Gewebe dem Schlemm-Kanal vorgelagert. Es ist beim Glaukom krankhaft verändert und verliert seine Funktionalität (Tektas et al. ExpEyeRes 2009). Über einen 1,7mm clear-cornea-Zugang wird mit dem Trabektom unter gonioskopischer Kontrolle gezielt dieses juxtakanalikuläre Trabekelmaschenwerk über dessen nahezu gesamte Höhe elektroablatiert. Es werden somit die Kollektorkanäle der skleralen Wand des Schlemm-Kanals als Abflussgaranten für das Kammerwasser minimal-invasiv freigelegt. Im Gegensatz zur konventionellen Trabekulotomie

oder Goniotomie ist ein postoperatives Verkleben der Wundränder nicht möglich.

Der Einsatz des Trabektoms ist bei **phaken, pseudophaken und aphaken** Patienten mit **primären oder sekundären Offenwinkelglaukomen** indiziert. Die Bindehaut, die essenziell für den Erfolg der Filtrationschirurgie ist, bleibt aufgrund des clear-cornea Zugangs unberührt; eine Trabekulektomie ist folglich, sofern erforderlich, später ohne prognostische Einschränkung möglich. Das Trabektom nimmt somit in der Stufentherapie des Glaukoms eine Sonderstellung ein: Es ist sowohl von den Ergebnissen, als auch chirurgisch-anatomisch nicht als Konkurrenz, sondern als Ergänzung zur Option der fistulierenden Chirurgie zu sehen.

Lokale Steroide und Pilocarpin sind **postoperativ** erforderlich, um die Iris vom Wundspalt fernzuhalten und entzündlich bedingte Goniosynechierungen zu verhindern.

Der größte Datenpool umfasst 1.878 operierte Augen mit primärem Offenwinkelglaukom, PEX-Glaukom, Pigmentglaukom, uveitischem Sekundärglaukom und Normaldruckglaukom.

Bei 1.151 dieser Augen wurde ein alleiniger drucksenkender Eingriff mittels Trabektom durchgeführt.

Der Ausgangs-Augeninnendruck betrug im Mittel 26 ± 8 mmHg unter 3 drucksenkenden Medikamenten. Nach 1 Jahr Verlaufsbeobachtung lag der IOD bei 17 ± 4 mmHg (n=660; -35%), nach 2 Jahren bei $16,5 \pm 5$ mmHg (n=248; -36%), sowie nach 3 Jahren bei 16 ± 3 mmHg (n=99; -38%). Die Medikation konnte auf n=1,4 halbiert werden. Bei 691 Augen wurde das Trabektom mit einer Kataraktoperation kombiniert eingesetzt. Der Ausgangs-IOD von 20 mmHg unter 3 Medikamenten konnte auf im Mittel 16 mmHg (-20%) unter 1,7 Medikamenten (-43%) nach 1 und 3 Jahren gesenkt werden. 79% aller Patienten wiesen intraoperative Refluxblutungen aus den Kollektorkanälen auf, als Zeichen der direkten Kommunikation mit dem episkleralen Gefäßsystem. Insgesamt mussten 16,5% der Patienten im Verlauf erneut glaukomchirurgisch versorgt werden (Minckler et al. AGS 2010).

In einer aktuellen, prospektiven Verlaufsstudie konnte der Augeninnendruck bei 120 Augen von im Mittel 25 ± 6 mmHg unter 2 Medikamenten **um 32% auf 17 ± 2 mmHg bei gleichzeitiger Halbierung der erforderlichen Medikamente gesenkt** werden. Eine Untergruppenanalyse zeigte den besten drucksenkenden Effekt bei PEX-, Pigment- und insbesondere Steroidglaukomen (-37%; max. -65%). Die Reduktion der Medikamente zeigte sich bei Patienten mit Normaldruckglaukom am höchsten (-58%). Die Rate erforderlicher Nachoperationen bei ungenügender Drucksenkung lag im gesamten Patientenkollektiv bei

10%. Hier konnte eine Trabekulektomie mit Mitomycin C bei unberührter Bindehaut durchgeführt werden (Jordan et al. Ophthalmochirurgie 2011).

3.

Retinologie aktuell: Lucentis oder Avastin - die CATT-Studie

Dr. A. Stahl, Universitäts-Augenklinik Freiburg

Die am 28. April 2011 im New England Journal of Medicine veröffentlichte und ausführlich Anfang Mai auf der ARVO Konferenz in Ft. Lauderdale in Florida vorgestellte CATT-Studie (**Comparison of AMD Treatments Trials**) untersuchte die **Wirksamkeit und Sicherheit von Avastin vs. Lucentis**. Zusätzlich verglich die CATT Studie sowohl für Avastin als auch für Lucentis eine **bedarfsorientierte** Behandlung mit der Behandlung durch **fixe** monatliche Injektionen.

In die Studie **eingeschlossen** werden konnten Patienten mit exsudativer AMD und entweder direktem Nachweis einer CNV oder indirekter Zeichen wie subfovealer Flüssigkeit, PE-Abhebung oder Blutung im Makulabereich bei gleichzeitigem Vorliegen von Drusen. Das Mindestalter der Patienten für die Studie lag bei 50 Jahren. Es durften maximal 50% der Läsion fibrotisch verändert sein; für die Ausprägung der Blutung gab es keine Einschränkung. Die Sehschärfe musste zwischen 0,06 und 0,8 liegen.

Ausgewertet wurden nach **12 Monaten Studiendauer** 1.185 Patienten von 44 Zentren in den USA.

Für die Gruppe der fixen monatlichen Kontrollen erfolgte die Behandlung nach einem festgeschriebenen Zeitplan.

Für die bedarfsorientierte Behandlung richtete sich die Re-Injektion nach OCT-Kriterien. Dabei galten drei Prinzipien:

- 1) *“Treat to a dry OCT”* – Re-Injektion immer bei Vorliegen von intraretinaler, subretinaler, oder sub-RPE Flüssigkeit;
- 2) *“May also treat if...”* – Re-Injektion immer bei indirekten Zeichen einer CNV-Aktivität, wie neu aufgetretener subretinaler oder intraretinaler Blutung, Leckage oder Größenzunahme der CNV in der Angiographie oder nicht erklärter Visusabnahme ohne Zeichen einer Atrophie oder Fibrose;
- 3) *“No threshold”* – Re-Injektionen waren bei jeder Netzhautdicke erlaubt.

Die **Randomisierung** in die vier Behandlungsgruppen ergab vergleichbare Gruppencharakteristika ohne Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich Geschlecht, Ethnizität, Ausgangsvisus, Läsionstyp oder fovealer Beteiligung. Das mittlere Patientenalter lag etwas höher in den Avastingruppen als in den Lucentisgruppen (79.7 vs. 78.8 Jahre, nicht signifikant). In den Avastingruppen war auch die Prävalenz an kardiovaskulären Grunderkrankungen tendenziell etwas höher als in den Lucentisgruppen (nicht signifikant).

Avastin wurde für die Studie zentral in Einzeldosen abgepackt und an die Studienzentren verschickt. Ein eventuell notwendiges „co-pay“ des Patienten für Lucentis wurde durch die NIH übernommen, so dass für die Patienten beider Gruppen keinerlei Kosten entstanden.

Die Visusergebnisse nach 52 Wochen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen allen vier Gruppen (Visusanstieg zwischen + 5.9 Buchstaben für Avastin nach Bedarf und + 8.5 Buchstaben für Lucentis monatlich). Auch Subgruppenunterschiede bestanden nicht (z.B. kein Unterschied in der Zahl der Patienten mit > 3 Zeilen Gewinn oder Endvisus > 0,5). Lucentis nach Bedarf war gleichwertig zu Lucentis monatlich (bei monatlicher Überprüfung der Reinjektionskriterien mittels OCT). Avastin nach Bedarf war gleichwertig zu Avastin monatlich bis Woche 36, aber unsicher bei Woche 52 (ebenfalls bei monatlicher Überprüfung der Reinjektionskriterien mittels OCT).

Im OCT zeigte sich für alle vier Gruppen eine signifikante Abnahme der Netzhautdicke ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings waren in der Lucentis-monatlich Gruppe mehr Augen „komplett trocken“ nach einem Jahr als in den übrigen Gruppen. In der Angiographie zeigten sich sowohl für Lucentis als auch für Avastin keine CNV-Größenzunahme bei monatlicher Injektion und nur eine minimale Zunahme bei Injektion nach Bedarf.

Patienten mit Injektion bei Bedarf erhielten im Schnitt 7 Injektionen im ersten Jahr und „sparten“ damit gegenüber Patienten mit fixem monatlichem Intervall 5 Injektionen.

Unerwünschte Ereignisse (*adverse events*) wurden insgesamt mehr in der Gruppe mit Avastininjektion dokumentiert. Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde alles gewertet, was zu einem Krankenhausaufenthalt führte. **Es traten mehr unerwünschte Ereignisse in der Gruppe mit bedarfsorientierter Avastininjektion auf, als in der Gruppe mit monatlicher Avastin-Injektion, obwohl die bedarfsorientiert behandelten Patienten weniger Injektionen erhalten hatten (7,7 vs. 12 Injektionen); eine Kausalität ist aus diesen**

Beobachtungen nicht ableitbar. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse betrafen Infektionskrankheiten verschiedenster Genese (Harnwegsinfekte, Pharyngitis, Gastroenterokolitis, Sinusitis, Zahnentzündung etc.). Bezüglich der gefürchteten und in Tumorstudien mit anti-VEGF-Medikation assoziierten Komplikationen wie Herzinfarkt, Blutdruckanstieg oder Schlaganfall lagen keine Gruppenunterschiede vor.

4.

Update „Vergrößernde Sehhilfen“

Dr. S. Lautebach, Universitäts-Augenklinik Freiburg

Sehbehinderung ist in einer alternden Bevölkerung ein zunehmendes Problem. Derzeit leiden 1,3% der Gesamtbevölkerung an Sehbehinderung und 0,2% der Bevölkerung an Blindheit. Der Leidensdruck der Patienten ist sehr ausgeprägt. Mit Fragebögen zur Sehqualität können die Folgen von Visuseinschränkungen bei verschiedenen Augenerkrankungen miteinander verglichen werden. Die Einschränkung der Lebensqualität aufgrund von Visusverschlechterung ist bei erheblicher Sehbehinderung oder Blindheit vergleichbar mit der Beeinträchtigung durch schwere Allgemeinerkrankungen (Knauer, 2008).

Trotz eines mit Einzeloptotypen getesteten guten Visus kann die Lesefähigkeit erheblich reduziert sein: nicht nur eine *gute zentrale Sehschärfe* ist entscheidend für die Lesefähigkeit, sondern auch das *zentrale Gesichtsfeld von 5°* muss unbeeinträchtigt sein.

Dank vielfältiger technischer Neuerungen konnten in den letzten Jahren viele neue **elektronische Sehhilfen** entwickelt werden. Zum einen wurden Hilfsmittel speziell für Sehbehinderte entwickelt, zum anderen können aber auch Produkte, die für den breiten Markt bestimmt sind, Sehbehinderten eine große Hilfe sein. Ein Beispiel dafür sind **E-Book-Reader** mit großem Bildschirm und Vergrößerungsmöglichkeit.

Häufig verordnet werden **mobile elektronische Lupen**, die Patienten mit mittlerer Sehbehinderung (Visus 0,3 – 0,1, Vergrößerungsbedarf 6 – 10fach) eine gute Hilfe für unterwegs sein können. Der Hauptvorteil gegenüber optischen Lupen ist der *gute Kontrast* auch bei schlechten Lichtverhältnissen und die Möglichkeit, ein Falschfarbenbild anzuzeigen.

Die Arbeit mit dem **Computer** kann für Sehbehinderte eine gute Hilfe sein. Viele Betriebssysteme enthalten von sich aus eine *Bildschirmlupe*. Wenn das nicht ausreicht, kann auch auf ein spezielles Vergrößerungsprogramm mit Vorlesefunktion zurückgegriffen werden (**Screen-Reader**). Viele Internetseiten bieten *Audioangebote*. Auch Zeitungen können übers

Internet teilweise gehört werden. **Handys** lassen sich ebenfalls sehbehindertengerecht ausrüsten und werden damit zum *mobilien Vorlesegerät*.

Diese technischen Neuerungen ermöglichen Sehbehinderten erhebliche Vorteile und werden in den nächsten Jahren das Leben sehbehinderter Menschen weiter erleichtern.

5.

Neue retinologische Studien in Freiburg

Prof. Dr. L.L. Hansen, Universitäts-Augenklinik Freiburg

Auslaufende Studien

Gegenwärtig laufen in Freiburg 3 Studien, für die nicht mehr rekrutiert wird, zu Beginn oder Mitte 2012 aus. Dies sind die Tropfstudie GSK852 mit Pazopanib bei chorioidaler Neovaskularisation infolge AMD, RESTORE extended mit Ranibizumab gg. Laser bei diabetischem Makulaödem und GALILEO mit Makula bei retinalem Zentralvenenverschluss. Die aus der Studie entlassenen Patienten werden nun, soweit notwendig, der Weiterbehandlung beim Zuweiser oder auch bei uns zugeführt. Ergebnisse zu diesen Studien werden entsprechend frühestens Ende des nächsten Jahres vorliegen und dann hier vorzutragen sein.

Studien in der Rekrutierungsphase

Myopie mit CNV. Seit Herbst 2011 läuft die Studie F 2301(Phase IIIa). Hier wird bei chorioidaler Neovaskularisation infolge Myopie die Wirkung von Ranibizumab mit der einer fotodynamischen Therapie verglichen. Die Rekrutierung zu dieser Studie ist bislang noch nicht abgeschlossen, so dass Sie uns auch noch weitere Patienten mit hoher Myopie und CNV schicken können.

MAHALO ist eine erste Therapiestudie (Phase IIa) für die geographische Atrophie bei altersabhängiger Makuladegeneration. Hier wird ein Blocker des Komplementfaktors D intravitreal gespritzt. Es gibt gute Hinweise, dass eine Aktivierung des Komplementsystems eine Rolle bei der Progression dieser Erkrankung spielt. Einzuschließen sind Patienten mit monofokaler oder multifokaler Erkrankung und einem Visus zwischen 0,05 und 0,5. Patienten mit chorioidaler Neovaskularisation, gleich auf welchem Auge, kommen nicht in Frage. Rekrutierungszeit voraussichtlich nur bis Oktober 2011.

Fovea 2304 ist eine erste Tropfstudie bei diabetischem Makulaödem. Hier wird ein Kinin B-1-Rezeptorblocker angewendet und Patienten mit einem Visus von 0,1 – 0,7 und einer zentralen Retinadicke von über 350µm eingeschlossen. Eine Laserung in den ersten 3 Monaten sollte nicht notwendig sein. Es handelt sich hier um eine Phase IIa-Studie, die nur über eine 3-monatige Therapiezeit läuft. Rekrutierungszeit voraussichtlich bis Oktober 2011.

VIVID ist ebenfalls eine Studie bei diabetischem Makulaödem, bei dem VEGF-Trap gegen Placebo getestet wird. Hier ist Einschlussvisus etwas enger eingegrenzt von 0,063 bis 0,5, dafür können die Patienten aber bereits gelasert sein, es muss aber auch noch eine weitere Laserung infrage kommen. Der Nachteil dieser Studie ist, dass wir im ersten halben Jahr keine intravitrealen Injektionen im Rahmen der Studie vornehmen können. Sollte dies notwendig sein, würden wir den Patienten aus der Studie heraus nehmen.

Bei beiden Diabetesstudien dürfen keine intravitrealen Injektionen in den letzten 90 Tagen vorgenommen worden sein.

COMRADE vergleicht Ranibizumab gegen Ozurdex bei Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschlusses (Phase IIIb). Der Visus sollte hier zwischen 0,05 und 0,5 liegen und die Symptome nicht länger als 6 Monate bestehen. Vorhergehende Laserungen sind nicht erlaubt, genauso wenig wie eine intravitreale Injektion in den letzten 90 Tagen.

Sollten Sie Patienten haben, die in diese Studie passen könnten, bitten wir diese bei Frau Dr. Bühler oder Frau Metz (0761 270 86200, Anima.Buehler@uniklinik-freiburg.de, judith.metz@uniklinik-freiburg.de) anzumelden, wir werden uns dann mit den Patienten in Verbindung setzen.