

Scharfe Sicht im Alter

Therapie der neovaskulären Makuladegeneration

Die Hauptursache für die Erblindung alter Menschen in den industrialisierten Ländern ist die Makuladegeneration, folgerichtig als altersabhängige Makuladegeneration (AMD) bezeichnet. In Deutschland sollen zwischen einer und zwei Millionen an dieser Erkrankung leiden.

Pathophysiologisch ist die Erkrankung recht gut erforscht. Die sehempfindlichen Zellen der Netzhaut gehen im Bereich der Makula, also des Bereiches des schärfsten Sehens, zugrunde. Vor allem das Sehen in der Blickfeldmitte wird beeinträchtigt, was das Lesen, das Erkennen von Gesichtern und natürlich das Autofahren erschwert bzw. unmöglich macht. In der Regel bleibt die Orientierung im Raum erhalten, da die Sehfähigkeit in den Randbereichen des Blickfeldes nicht beeinträchtigt ist.

Mit 85 Prozent die häufigste Form der AMD ist die trockene Form. Hierbei kommt es zu Stoffwechselproduktablagerungen unter der Netzhaut, wodurch die Makula nach oben gewölbt wird. Dies führt zu einem verschwommenen Sehen. Erst in fortgeschrittenen Stadien kommt es über die Jahre hinweg zur deutlicheren Einschränkung z. B. des Lesens. Weitaus schlechter ist die Prognose der so genannten feuchten Form. Obwohl weniger als ein Sechstel der Patienten mit Makuladegeneration betroffen sind, ist sie mit über 90 Prozent für die Mehrheit der schweren Sehbehinderungen verantwortlich. Im Gegensatz zur trockenen Form ist sie rasch progredient, sie kann innerhalb von Monaten zum völligen Verlust des scharfen Sehens führen. Als wichtigster Pathomechanismus wird das Einsproßen schnell wachsender neuer kapillarer Gefäße in die Netzhaut angesehen. In der Folge kann sich Feuchtigkeit in das umliegende Netzhautgewebe einlagern.

Bevacizumab wird am häufigsten eingesetzt

Bis vor wenigen Jahren bestand die Standardtherapie in der photodynamischen Therapie. Hierbei wird ein venös applizierter Wirkstoff (Verteporfin, Visudyne®) mit Laserenergie im Bereich der Makula gezielt aktiviert, um einen Verschluss der krankhaften Gefäße herbeizuführen. Diese Therapie gerät jedoch durch die Verfügbarkeit von intravitreal zu applizierenden Wirkstoffen in den Hintergrund. Auf der molekularen Ebene ist die Erkrankung sehr gut erforscht. Schon in den frühen 1990er Jahren war der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) als wesentlicher Stimulus für das pathologische Gefäßwachstum identifiziert worden. Daher wurde auch bereits damals die neovaskuläre Form der Makuladegeneration, neben metastasierenden Tumorerkrankungen, als eine der wichtigsten möglichen Indikationen für VEGF-Inhibitoren angesehen.

Bevacizumab (Avastin®) ist weltweit der am häufigsten eingesetzte VEGF Antikörper. Die Zulassung zur Behandlung des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms wurde erst vor kurzem um die Indikationen Mamma- und Lungenkarzinom erweitert. Seit einigen Jahren wurde die Substanz aber auch in der Behandlung der neovaskulären Makuladegeneration eingesetzt. Der im praktischen Alltag beobachtete therapeutische Effekt war so eindrucksvoll, dass sich diese Therapie quasi über Nacht weltweit zur Standardbehandlung entwickelte.


Einsatz trotz fehlender klinischer Prüfung

Allerdings zeigte der pharmazeutische Hersteller keine Intention, entsprechende klinische Prüfungen durchzuführen, um die Substanz für diese Indikation zuzulassen. Angesichts der Überlegenheit gegenüber allen bisherigen therapeutischen Alternativen erschien jedoch die Tatsache, dass es sich um klassischen „off label use“ handelte, unbedeutend. Dies änderte sich auch nicht durch die Einführung eines weiteren VEGF-Antikörpers für diese Indikation. Pegaptanid (Macugen®) erwies sich im klinischen Gebrauch gegenüber Bevacizumab als so deutlich weniger wirksam, dass es gar keiner

kontrollierten vergleichenden Prüfungen bedurfte, um den Unterschied nachzuweisen. Seit 2007 hat sich diese Situation geändert, da mit Ranibizumab (Lucentis®) ein weiterer VEGF-Antikörper für die AMD zugelassen wurde, der eine dem Bevacizumab sehr ähnliche Wirksamkeit hat. Dies ist nicht verwunderlich, denn beide humanisierten Moleküle gehen auf denselben murinen Antikörper zurück und wurden in der gleichen amerikanischen Biotech-Firma entwickelt. Mit der Einführung von Ranibizumab fiel eine wichtige Rechtfertigung für den routinemäßigen „off label-use“ von Bevacizumab weg, nämlich das Fehlen therapeutischer Alternativen. Dennoch hält sich bis heute die regelmäßige Anwendung von Bevacizumab in dieser Indikation, was nicht zuletzt am großen Preisunterschied (Faktor 15 bis 30) liegen dürfte. Ob dabei die sehr hohen Anforderungen an die Qualität der Herstellung des Injektionspräparates, an die nötige Einwilligung des Patienten nach umfassender Aufklärung und an die haftungsrechtlichen Verantwortungen in allen Fällen eingehalten werden, muss bezweifelt werden.

Studie zur Wirksamkeit ist in Planung

Welche der beiden eng verwandten Substanzen die bessere therapeutische Alternative ist, sollte in einer klinischen Studie direkt verglichen werden. Es könnte durchaus sein, dass aufgrund einer längeren Verweildauer im Auge das – nicht zugelassene – Bevacizumab eine seltenere Applikation benötigt, was zumindest einen großen Sicherheitsgewinn gegenüber Ranibizumab darstellen würde.

Genau eine solche Studie hat das Bremer Institut für Pharmakologie zusammen mit Bremer Augenärzten in den letzten Monaten vorbereitet. Sie ist bisher monozentrisch angelegt, könnte aber auch deutschlandweit ausgedehnt werden. Nach Erfüllung der letzten behördlichen Auflagen wird die Studie noch im April 2008 starten und Mitte 2009 die ersten Ergebnisse liefern. 

Prof. Dr. Bernd Mühlbauer
Institut für Pharmakologie,
Klinikum Bremen-Mitte

