

30. Kölner Fortbildung für Augenärzte

VON REINHARD KADEN

Neues in der Diagnostik und Therapie erblicher Netzhauterkrankungen

Hereditäre Netzhaut- und Makuladystrophien zählen mit einer Inzidenz von zirka 1:3 000 in Deutschland zu den seltenen Erkrankungen. Zugleich sind bislang mehr als 100 retinale Krankheitsbilder beschrieben, wobei die Phänotypen eine ausgeprägte interindividuelle wie intrafamiliäre Variabilität zeigen können. Die korrekte Diagnosestellung stellt daher oft eine diagnostische Herausforderung dar, wie S. Liakopoulos während der 30. Fortbildung für Augenärzte der Universitätsaugenklinik ausführte.

Hereditäre retinale Dystrophien können sich in jedem Lebensalter manifestieren, verlaufen zumeist chronisch und können zu einer Erblindung im Sinne des Gesetzes führen. Bislang ist eine Therapie meist nicht oder nur sehr eingeschränkt verfügbar.

Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen

Im Jahr 2013 wurde der nationale Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen durch die NAMSE (nationales Aktionsbündnis für Menschen

mit seltenen Erkrankungen) veröffentlicht (www.namse.de). Die 52 Maßnahmenvorschläge haben zum Ziel, die Wahrnehmung seltener Erkrankungen zu fördern, die interdisziplinäre Versorgung der Patienten u.a. über die Bildung von Zentren für seltene Erkrankungen zu verbessern und die Forschung zu fördern insbesondere im Hinblick auf die Identifikation genetischer Ursachen, die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Verfahren sowie deren Transfer in die Versorgung.

Rasante Entwicklung diagnostischer Verfahren

Die Diagnostik erblicher Netzhauterkrankungen hat sich rasant entwickelt. So konnte die Zahl identifizierter Gene in den letzten 10 Jahren etwa verdoppelt werden (<https://sph.uth.edu/retnet>). Neue bildgebende Verfahren wie die hochauflösende SD-OCT, die Swept-Source-OCT Geräte, die OCT-Angiografie und die Autofluoreszenz ermöglichen zudem eine weitaus detailliertere Darstellung morphologi-

scher Veränderungen und somit eine feinere Phänotypisierung und Differenzierung der verschiedenen Krankheitsbilder.

Klinisch stellt sich der Verdacht auf eine retinale Dystrophie nicht selten aufgrund einer Diskrepanz zwischen einer vorhandenen Sehstörung und einem unauffälligen ophthalmologischen Befund bei in der Funduskopie. Sofern weitere bildgebende Verfahren pathologische Befunde zeigen, sind diese häufig symmetrisch in beiden Augen erkennbar. Auch eine positive Familienanamnese sowie eine Konsanguinität der Eltern können hinweisend sein.

Die Diagnostik setzt sich aus unterschiedlichen Bausteinen zusammen: Eigenanamnese, Familienanamnese, Visusprüfung, Farbsehtestung, Gesichtsfeldmessung, elektrophysiologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren (insbesondere Fundusfotografie, SD-OCT oder Swept Source OCT, Autofluoreszenz). Ein klinischer Diagnoseverdacht kann dann durch eine molekulargenetische Diagnostik in vielen Fällen bestätigt wer-

den (Abbildung 6 und 7). Für gesetzlich versicherte Patienten werden aktuell die Kosten für eine molekulargenetische Analyse von bis zu 25 Kilobasen (kb) kodierende Sequenzen durch die Krankenkasse übernommen. Human-genetische Untersuchungen sind freie und nicht-budgetierte Leistungen und belasten das Laborbudget nicht.

Durchschlagende Therapie bislang nicht verfügbar

Für die meisten erblichen Netzhauterkrankungen ist bislang keine Therapie verfügbar. Als allgemeine Maßnahmen werden die Vermeidung von Genussgiften und UV-Schutz empfohlen. Bei Blendempfindlichkeit können Kantenfiltergläser hilfreich sein, bei Leseschwierigkeiten vergrößernde Sehhilfen.

Ein Makulaödem bei Retinopathia pigmentosa spricht häufig auf eine Therapie mit topischen oder systemischen Carboanhydrasehemmern an [1]. Bei refraktärem Makulaödem ist in der Literatur zudem der Off-label-Einsatz von intravitrealen Steroiden oder VEGF-Hemmern beschrieben, jedoch werden insbesondere VEGF-Hemmer kontrovers diskutiert [1].

Bei Patienten ohne Makulaödem konnte mittels transkornealer Elektrostimulation (TES) in ersten klinischen Studien ein möglicher positiver Effekt in Hinblick auf eine Verzögerung der Progression nachgewiesen werden [2]. Im Endstadium der Erkrankung kann mithilfe von epi- oder subretinalen Implantaten eine gewisse Orientierung im Raum ermöglicht werden.

Eine große Zahl laufender klinischer Studien unter anderem zu neurotro-

phen Faktoren und zur Gentherapie lässt hoffen, dass in Zukunft möglicherweise mehr Behandlungsangebote zur Verfügung stehen werden. Diese Therapieansätze versprechen zumindest eine Progression der Erkrankung

zu verlangsamen oder sogar die Funktion noch nicht abgestorbener Zellen wieder verbessern zu können.

Das Auge ist ein attraktives Organ für die Gentherapie, da nur wenig Gewebe behandelt werden muss und

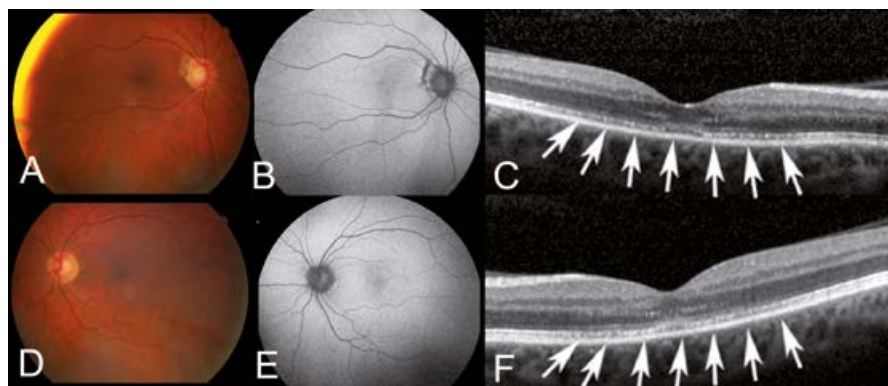


Abbildung 6: Rechtes (A-C) und linkes (D-F) Auge eines Patienten mit genetisch gesicherter okkulter Makuladystrophie (Miyake's Disease, RP1L1-Mutation). Während funduskopisch (A,D) und mittels Autofluoreszenz (B, E) keine wegweisenden Veränderungen vorhanden sind, ist mittels SD-OCT (C, F) eine typische beidseitige symmetrische Auflockerung der ellipsoiden Zone im Bereich der Fovea erkennbar (Pfeile).

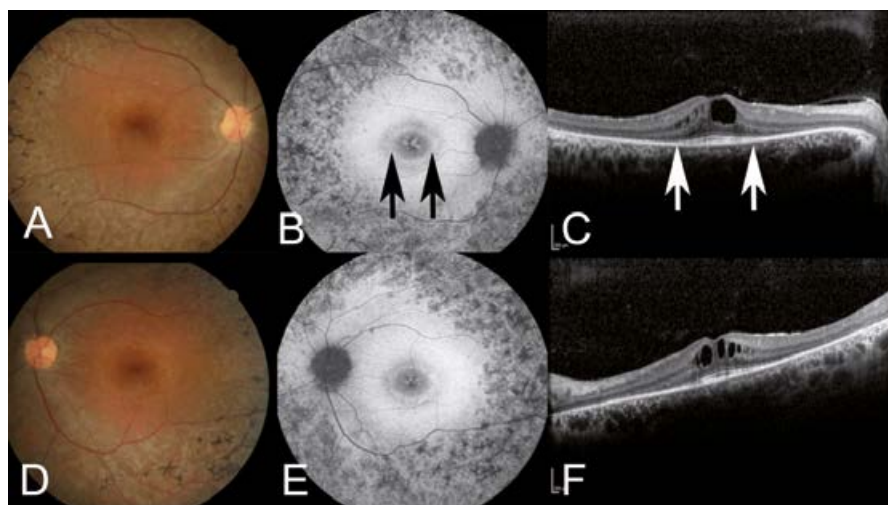


Abbildung 7: Rechtes (A-C) und linkes (D-F) Auge eines Patienten mit genetisch gesicherter Retinopathia pigmentosa (USH2A Mutation). Beidseits symmetrisch sind funduskopisch Knochenbälkchen erkennbar (A, D). Am hinteren Pol stellt sich in der Autofluoreszenz (B, E) ein hyper-autofluoreszenter Ring dar (schwarze Pfeile), welcher zu der Grenze der im SD-OCT (C, F) erkennbaren Verdünnung der äußeren Netzhautbanden korreliert (weiße Pfeile). Weiterhin ist im OCT ein zystoides Makulaödem im Bereich der Fovea erkennbar.

dieses chirurgisch gut zugänglich ist. Bei der Therapie werden z.B. defekte Gene mittels viraler Genübertragung in die den Photorezeptor-/ oder RPE-Zellen ersetzt.

Auf Basis einer ersten abgeschlossenen randomisierten Phase 3-Studie bei Patienten mit RPE65-Mutationen (Leber'sche kongenitale Amaurose) wurde im Dezember 2017 die erste Gentherapie für eine Augenerkrankung von der FDA in den USA zugelassen [3]. Die Zulassung durch die EMA ist beantragt.

Fazit: Eine rasante Entwicklung molekulargenetischer wie auch bildgebender Möglichkeiten hat in den vergangenen Jahren die Diagnostik und das Verständnis erblicher Netzhauterkrankungen deutlich verbessert. Auf diese Weise konnte eine Vielzahl neuer Therapieansätze entwickelt werden, welche derzeit in klinischen Studien geprüft werden. In den kommenden Jahren könnten so möglicherweise weitere therapeutische Optionen für die Behandlung der Patienten mit hereditären Netzhaut- und Makuladystrophien zur Verfügung stehen.

LITERATUR

1. *Bakthavatchalam M, Lai FHP, Rong SS, Ng DS, Brelen ME (2017) Treatment of cystoid macular edema secondary to retinitis pigmentosa: a systematic review. Surv Ophthalmol: Oct 5. pii: S0039-6257(17)30068-1. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.09.009. [Epub ahead of print]*
2. *Gekeler F, Zrenner E, Bartz-Schmidt KU (2015) Okuläre elektrische Stimulation. Therapeutische Anwendung und aktive retinale Implantate bei hereditären Netzhautdegenerationen. Ophthalmologe 112: 712 – 719*
3. *Russell S et al (2017) Efficacy and safety of voretigene neparovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 26: 849 – 860*