

Antiangiogenese in der Ophthalmochirurgie

Christopher Wirbelauer
Frankfurt a. d. Oder

Zusammenfassung: Neue intravitreale Therapien zur Antiangiogenese mit monoklonalen Antikörpern gegen vaskuläre Wachstumsfaktoren (Anti-VEGF) können neben den exsudativen Makulopathien auch in anderen Bereichen der Ophthalmochirurgie angewendet werden. Grundsätzliche Wirkungsweisen sind die Hemmung von Gefäßneubildungen sowie die Verringerung der Permeabilität durch den Einfluss auf die Fensterungen der Zellmembranen im Gefäßendothel. Durch das gute Sicherheitsprofil und die einfache sowie kostengünstige Herstellung des Bevacizumab (Avastin®) bieten sich weitere Einsatzmöglichkeiten in der Hornhautchirurgie, der Glaukomchirurgie und der Vitrektomie bei vasoproliferativen Erkrankungen an.

OPHTHALMO-CHIRURGIE 24: 71 – 77 (2012)



Samstag, 10.3.2012
17.05 Uhr
Estrel Convention Center
Saal C

Summary: New intravitreal therapies for antiangiogenesis with monoclonal antibodies against vascular growth factors (Anti-VEGF) can be used in exsudative maculopathies, but also in other areas of ophthalmic surgery. The basic mechanisms are the inhibition of vascular proliferation and a reduction of vascular leakage, due to the influence on fenestration of cellular membranes in vascular endothelial cells. The good safety profile, the simple application form and the cost effectiveness of bevacizumab (Avastin®) allow further application in areas concerning the cornea, glaucoma surgery, and vitreoretinal surgery in vasoproliferative diseases of the retina.

OPHTHALMO-CHIRURGIE 24: 71 – 77 (2012)

Die Antiangiogenese mit Bevacizumab (Avastin) wurde ursprünglich zur Krebstherapie entwickelt [12]. Grundsätzliche Wirkungsweisen sind die Hemmung von Gefäßneubildungen sowie die Verringerung der Permeabilität durch den Einfluss auf die Fensterungen der Zellmembranen im Gefäßendothel [11]. Deshalb können neue intravitreale Therapien zur Antiangiogenese mit monoklonalen Antikörpern gegen vaskuläre Wachstumsfaktoren (Anti-VEGF) neben den exsudativen Makulopathien auch in anderen Bereichen der Ophthalmochirurgie angewendet werden. Die Antiangiogenese kann zum Beispiel bei noch ungelösten Problemen, bei denen Gefäßneubildungen oder Permeabilitätsstörungen eine Rolle spielen, als Ergänzung zur Operation eingesetzt werden. Durch das gute Sicherheitsprofil und die einfache sowie kostengünstige Herstellung des Bevacizumab bieten sich weitere Einsatzmöglichkeiten in der Hornhautchirurgie, der Glaukomchirurgie und der Vitrektomie bei vasoproliferativen Erkrankungen. In der Regel wird die gleiche Menge wie bei der Behandlung der exsudativen Makuladegeneration, d. h. 1,25 mg in 0,05 ml, injiziert. Die Applikation kann intravitreal erfolgen, wobei im Glaskörper eine gewisse Depotwirkung mit einer langsamen Entfaltung des im Auge diffundierenden Anti-VEGF erreicht wird. Es gibt auch die Möglichkeit

der intrakameralen, subkonjunktivalen oder topischen Applikation. Aus klinischen Untersuchungen wurden eigene Erfahrungen der möglichen Anwendungsgebiete zusammengefasst.

Hornhauterkrankungen

Neovaskularisationen der Hornhaut können zu schweren Vernarbungen sowie einer erhöhten Transplantatabstoßung nach einer Keratoplastik führen. Zwar kann die Applikation von Kortikosteroiden neben der antientzündlichen Wirkung auch in geringem Umfang zu einer Gefäßrückbildung führen, aber die Wirkung ist unspezifisch und mit lokalen Nebenwirkungen verbunden. Deshalb können antiangiogene Substanzen durch die spezifische Rückbildung der Gefäße gewisse Vorteile in der Therapie von Hornhautneovaskularisationen haben [4, 14]. Durch einen präoperativen Einsatz im Rahmen von hornhautchirurgischen Eingriffen können intraoperative Blutungen verringert, die postoperative Wundheilung verbessert und die Rate der Abstoßungsreaktionen nach Keratoplastik verringert werden.

Je nach Ausgangssituation kann die Injektion prä- oder intraoperativ bzw. intravitreal oder subkonjunktival erfolgen. Nach unserer Erfahrung wurden im klinischen Einsatz in

70 % der Fälle intravitreal und 30 % subkonjunktival im Bereich des Quadranten mit kornealen Neovaskularisationen injiziert (Abbildung 1a und b). Etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine perforierende Keratoplastik wegen schwerer Trübungen, während bei der anderen Hälfte der Patienten eine Amnionmembran-Transplantation bei Oberflächenstörungen erfolgte. Bei 52 % der Fälle konnte eine günstige Entwicklung auf die Neovaskularisationen durch eine biomikroskopisch sichtbare Obliteration der Gefäße und eine Reduktion der Fläche der Gefäßeinsprossungen um etwa 60% schon nach kurzer Zeit beobachtet werden. Es bleiben aber noch viele offene Fragen zur optimalen Applikationsform und -dosierung, zur langfristigen Wirkung und zur mehrfachen Anwendung, die in weiteren klinischen Untersuchungen evaluiert werden müssen.

Glaukom

Beim neovaskulären Glaukom mit Rubeosis iridis ist der Einsatz antiangiogener Substanzen besonders wirkungsvoll, um die Gefäßneubildungen zur Rückbildung zu führen [13, 16]. Dadurch kann die Synechierung des Kammerwinkels verhindert werden. Die klinischen Ergebnisse zeigen eine rasche Wirkung und Rückbildung der Rubeosis iridis schon nach wenigen Tagen. In fortgeschrittenen Stadien sind aber zusätzliche Therapieansätze wie eine panretinale Laserkoagulation, Kryokoagulationen der Netzhaut oder zyklodestruktive Eingriffe zur Drucksenkung erforderlich [9]. Bei Vorderkammereinblutungen hat sich die zusätzliche Vorderkammerspülung und Luftauffüllung der Vorderkammer zur Blutstillung bewährt. Die intravitreale Injektion von Bevacizumab bleibt bei der Behandlung

des neovaskulären Glaukoms eine adjuvante Therapie, da die zugrundeliegende Ischämie nicht dauerhaft behandelt werden kann und es beim Nachlassen des antiangiogenen Effektes zu einem Rezidiv kommt.

Durch die Hemmung von Wachstumsfaktoren der Angio- und Lymphangiogenese ist prinzipiell ein günstiger Effekt bei der Wundheilung zur Vermeidung der subkonjunktivalen Vernarbung nach fistulierenden Glaukomeoperationen möglich. Erste klinische Untersuchungen zeigten ermutigende Ergebnisse mit einem positiven Einfluss auf die Heilung nach 6 Monaten nach einer subkonjunktivalen Injektion im Bereich des Sickerkissens [8].

In einer eigenen prospektiven, randomisierten Untersuchung führten wir eine intraoperative subkonjunktivale Applikation von Bevacizumab im Rahmen einer gedeckten Sklerotomie mit Mitomycin-C bei 80 Patienten durch [17]. In beiden Gruppen – mit und ohne zusätzliches Bevacizumab – konnte eine signifikante Drucksenkung um 50 % von durchschnittlich 22 mmHg unter maximaler Therapie auf 11 mmHg ($P < 0,05$) erreicht werden. Etwa 90 % der Patienten hatten Druckwerte ohne Medikation unter 21 mmHg und 75 % unter 15 mmHg (Abbildung 2). Hierbei konnten nach 6 Wochen keine wesentlichen Unterschiede ($P > 0,05$) zwischen beiden Gruppen ermittelt werden. Obwohl relevante Komplikationen oder Wundheilungsstörungen nach subkonjunktivaler Bevacizumab-Applikation nicht auftraten, scheint es nach 6 Wochen keinen zusätzlichen positiven Effekt auf die subkonjunktivale Vernarbung zu geben. Obwohl die langfristigen Ergebnisse nach subkonjunktivaler Injektion noch abgewartet werden müssen, gibt es auch andere Ansätze mit einer intrakameralen Applikation in der Vorderkammer am Ende der Ope-

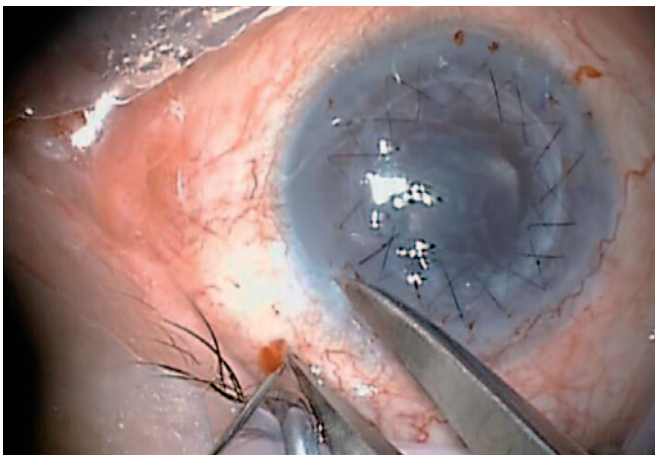


Abbildung 1a: Intravitreale Injektion von Bevacizumab im Rahmen der Keratoplastik

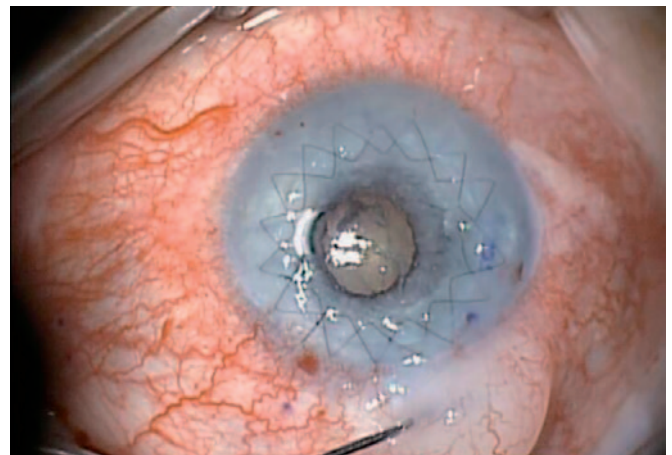


Abbildung 1b: Subkonjunktivale Injektion von Bevacizumab im Rahmen der Keratoplastik

ration. Über die Fistulation kann das Bevacizumab dann direkt in den subkonjunktivalen Raum gelangen. Weiterhin ist der Einsatz beim Needling als nützlicher postoperativer Therapiezusatz zu den bekannten Antimetaboliten, wie dem 5-Fluorouracil, möglich.

Katarakt

Im Rahmen der Kataraktoperation können Anti-VEGF-Injektionen bei altersbedingter Makuladegeneration, beim diabetischen Makulaödem oder bei einer Rubeosis iridis ergänzend injiziert werden [5, 6, 10]. Durch eine Abnahme der vaskulären Permeabilität kann so ein Makulaödem wirkungsvoll reduziert oder verhindert werden und es wird möglichen Permeabilitätsstörungen durch den postoperativen entzündlichen Prozess entgegengewirkt. Dieses Behandlungskonzept ist auch zur Vorbeugung von Rezidiven sinnvoll.

Netzhauterkrankungen

Bei der Behandlung von Netzhauterkrankungen sind die Reduktion der vaskulären Permeabilität und der Rückgang von Neovaskularisationen durch Hemmung der Angiogenese entscheidende Wirkungsmechanismen von Bevacizumab.

Subretinale Blutungen

Bei subretinalen Blutungen kann es nach kurzer Zeit zur Schädigung der Photorezeptoren durch Eisen, Fibrin und Hämosiderin kommen (Abbildung 3). Deshalb geht es zum

einen darum, das subretinale Blut aus der empfindlichen Netzhautmitte zu verdrängen, und zum anderen, die meist zugrundeliegende chorioidale Neovaskularisation (CNV) zu behandeln. Als Behandlungskonzepte können kombiniert werden: der Einsatz von Bevacizumab zur Verödung der CNV, von rt-PA zur Fibrinolyse und Verflüssigung des Blutkoagels und schließlich die intravitreale Injektion von 0,4 ml SF-6-Gas pur mit entsprechender Bauchlagerung, um das Blut mechanisch zu verdrängen. In unserer klinischen Praxis verwenden wir bei kleinen Blutungen (<2–3 Papillendurchmesser) eine Kombination aus Bevacizumab und Gas. Bei größeren subretinalen Blutungen wird zusätzlich auch intravitreales rt-PA verwendet. Wichtig ist im Anschluss nach 2–3 Wochen, bei dann verbessertem Einblick auf die Netzhaut, eine fluoreszenzangiographische Darstellung durchzuführen, um weitere notwendige Therapien einzuleiten.

Glaskörperblutungen

Bei Glaskörperblutungen im Rahmen von vasoproliferativen Retinopathien hat sich eine präoperative Injektion von Bevacizumab 1-3 Tage vor der Vitrektomie bewährt [1, 3]. In unserer klinischen Erfahrung ist ein Peeling von fibrovaskulären Membranen in zirka 50 % der Fälle erleichtert, da weniger intraoperative Blutungen entstehen (Abbildung 4). Bei solchen Blutungen sind es dann meist nur leichte Sickerblutungen, die sich durch Erhöhung der Infusionsflasche beherrschen lassen und nur selten mittels Endodiathermie gekautert werden müssen. Auch postoperative Blutungen lassen sich in 85 % der Fälle vermeiden. Insgesamt lässt sich der Operationsverlauf dadurch verbessern

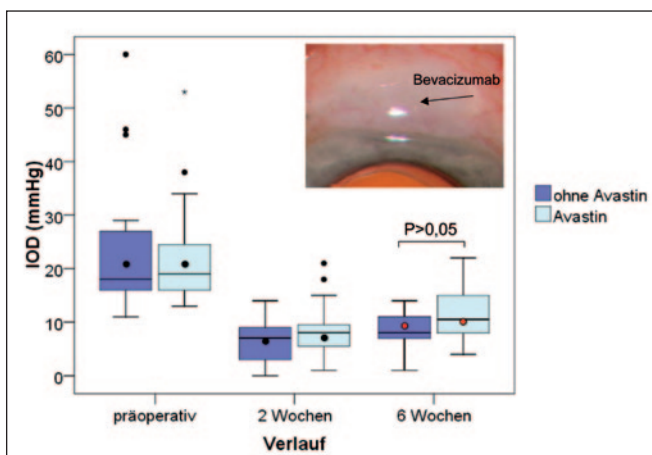


Abbildung 2: Verlauf des intraokularen Druckes nach gedeckter Sklerotomie mit und ohne subkonjunktivaler Bevacizumab-Injektion



Abbildung 3: Subretinale Blutung bei exsudativer AMD: Indikation zur intravitrealen Injektion von Bevacizumab, rt-PA und Gas

und auch die Operationszeit, abhängig von weiteren traktiven Netzhautveränderungen, um durchschnittlich 8–10 Minuten verkürzen.

Therapieresistentes Makulaödem

Die Behandlung des therapieresistenten Makulaödems bleibt eine Herausforderung. Hierbei stellt uns die klinische Situation des bleibenden Makulaödems trotz mehrfacher Behandlungen – wie fokaler Laserkoagulation oder intravitrealer Injektionen mit Anti-VEGF-Präparaten – immer wieder vor das Problem der weiteren Behandlung.

In einem operativen Therapiekonzept wurden deshalb alle bisher bekannten und wirksamen Optionen in einer Kombinationstherapie bestehend aus einer medikamentösen, biologischen und mechanischen Komponente vereint [2, 7, 18]. Hierzu wurde eine intravitreale Injektion mit Bevacizumab am Vortag der Operation mit einer Pars-plana-Vitrektomie, hinterer Glaskörperabhebung (HGA) und Peeling der Membrana limitans interna (MLI-Peeling) mit Brilliant blau G (BBG, Fluoron) sowie einer Luftendotamponade mit Bauchlagerung für 3–4 Tage kombiniert. Die therapeutischen Ansätze waren eine antiödematöse Wirkung (Bevacizumab), eine Verringerung von Traktionen und Zytokinen im Glaskörper (Vitrektomie, HGA), eine innere Drainage und Verbesserung der Oxygenierung sowie die Induktion biologischer Reparationsvorgänge (MLI-Peeling) und schließlich eine mechanische Wirkung zur Verringerung des Makulaödems (Luftendotam-

ponade). Bei Bedarf erfolgte zusätzlich eine panretinale Laserkoagulation bei ischämischen oder proliferativen Veränderungen. Bisher wurden 25 Patienten mit einem chronischen und therapieresistenten Makulaödem behandelt. Obwohl der Visusanstieg durch die vorbestehenden pathologischen Netzhautveränderungen limitiert war, war das Makulaödem bei allen Patienten deutlich rückläufig, und die Wirkung konnte schon 2 Wochen nach der Auflösung der Luftendotamponade nachgewiesen werden (Abbildung 5). Anatomisch kam es im Durchschnitt zu einer signifikanten Verringerung der zentralen Netzhautdicke um 259 μm (38%) von 620 μm auf 381 μm ($P=0,005$) und einer Rückbildung der intraretinalen zystischen Veränderungen. Langfristige Kontrollen und weitere ergänzende Therapien sind aber notwendig, um die funktionelle Stabilisierung zu sichern.

Retinopathia praematurorum

Schließlich gibt es ermutigende Ergebnisse zur Anwendung bei der Retinopathia praematurorum [15]. Wichtig ist, bei der Applikation auf eine reduzierte Menge von 0,025 ml (0,625 mg) Bevacizumab zu achten und die Injektion in 2 mm Limbusabstand sowie möglichst mit der Kanülenspitze senkrecht nach unten durchzuführen, da die Augenlinse beim Frühgeborenen im Verhältnis zum Bulbus deutlich mehr Platz einnimmt und noch eine eher kugelige Form hat. Immer noch gefürchtet sind Kontraktionen der proliferativen Membranen, vor allem im Stadi-

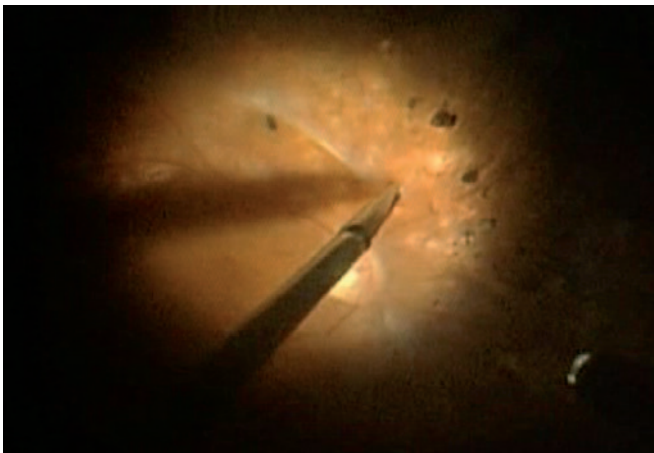


Abbildung 4: Peeling von fibrovaskulären Membranen bei vasoproliferativer Retinopathie nach Bevacizumab-Injektion

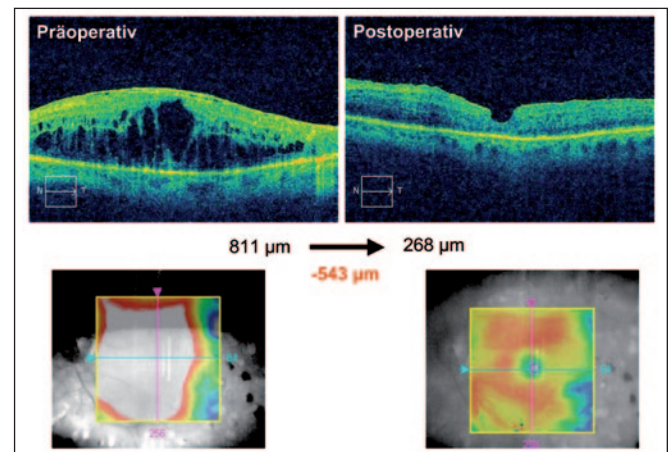


Abbildung 5: Behandlung des therapieresistenten diabetischen Makulaödems mit Darstellung der Netzhautstruktur (OCT) vor und nach einer operativen Kombinationstherapie aus präoperativer intravitrealer Bevacizumab-Injektion sowie Vitrektomie, MLI-Peeling und Lufttamponade

um 4, die dann zu einer schweren Traktionsablatio führen, weshalb die intravitreale Therapie schon im Stadium 3 erfolgen sollte.

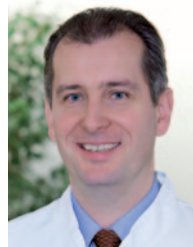
Zusammenfassung

Die wichtigsten Einsatzgebiete von Bevacizumab in der Ophthalmochirurgie sind Neovaskularisationen der Hornhaut vor Keratoplastik oder bei Amnionmembran-Transplantation, die neovaskulären Glaukome mit Rubeosis iridis mit oder ohne Zyklusphotokoagulation, die fistulie-

rende Glaukomoperation mit subkonjunktivaler Injektion im Bereich des Sickerkissen zur Wundmodulation, subretinale Blutungen, Glaskörperblutungen vor der Vitrektomie sowie die Behandlung von therapieresistenten chronischen Makulaödem in Kombination mit Vitrektomie, Peeling und Endotamponaden. Im Rahmen der Kataraktoperation können Anti-VEGF-Injektionen bei altersbedingter Makuladegeneration, beim diabetischen Makulaödem oder bei einer Rubeosis iridis ergänzend vorgenommen werden. Schließlich gibt es ermutigende Ergebnisse zur Anwendung bei der Retinopathia praematurorum.

Literatur

1. *Ahmadieh H, Shoeibi N, Entezari M et al (2009)* Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients. *Ophthalmology* 116: 1943–1948
2. *Arevalo JF, Guerra-Fromow J, Mercado-Quiroz H et al (2007)* Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114: 743–750
3. *Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ et al (2006)* Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 113: 1695–1705
4. *Bock F, Regenfuß B, Cursiefen C (2011)* Antiangiogene Therapie am vorderen Augenabschnitt. *Ophthalmologie* 108: 230–236
5. *CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG et al (2011)* Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 364: 1897–1908
6. *Fong DS, Custis P, Howes J, Hsu JW (2010)* Intravitreal bevacizumab and ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 117: 298–302
7. *Gamulescu MA, Herrmann WA, Helbig H (2009)* Chirurgische Therapie des diabetischen Makulaödems. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 226: 910–913
8. *Grewal DS, Jain R, Kumar H, Grewal SPS (2008)* Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy. *Ophthalmology* 115: 2141–2145
9. *Hoang AM, Berthold A, Just A, Wirbelauer C (2011)* Kontrollierte Zyklusphotokoagulation: Individuelle Anpassung mit dem Frankfurter-Nomogramm. *Ophthalmol-Chirurgie* 23: 93–97
10. *Ip MS, Scott IU, Brown GC et al (2008)* Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 115: 1837–1846
11. *Joussen AM, Kirchhof B, Gottstein C (2003)* Molekulare Mechanismen der Vaskulogenese und Angiogenese. Möglichkeiten antiangiogener Therapie. *Ophthalmologie* 100: 284–291
12. *Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N (1993)* Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* 362: 841–844
13. *Kotecha A, Spratt A, Ogunbowale L et al (2011)* Intravitreal bevacizumab in refractory neovascular glaucoma: a prospective, observational case series. *Arch Ophthalmol* 129: 145–150
14. *Maddula S, Davis DK, Maddula S et al (2011)* Horizons in therapy for corneal angiogenesis. *Ophthalmology* 118: 591–599
15. *Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ et al (2011)* Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*; 364: 603–615
16. *Wakabayashi T, Oshima Y, Sakaguchi H et al (2008)* Intravitreal Bevacizumab to treat iris neovascularisation and neovascular glaucoma secondary to ischemic retinal diseases in 41 consecutive cases. *Ophthalmology* 115: 1571–1580
17. *Wirbelauer C, Fischer-Schiessl E, Zöllner F, Pham DT (2006)* Die gedeckte Sklerotomie als fistulierende Glaukomoperation. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 223: 147–153
18. *Wirbelauer C, Häberle H, Pham DT (2011)* Klinische Erfahrungen zur Färbung der Netzhautoberfläche mit Brilliant blau G. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 228: 62–65



Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Christopher Wirbelauer,
MBA, Klinik für Augenheilkunde
Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH
Müllroser Chaussee 7
15236 Frankfurt a. d. Oder
E-Mail:
christopher.wirbelauer@klinikumffo.de