

Antiangiogene Augentropfen bei Hornhautvaskularisation: Ermutigende Ergebnisse mit Aganirsen

→ Gefäßneubildungen in die Hornhaut sind ein häufiger Folgeschaden nach Keratitiden unterschiedlicher Genese und erhöhen nach einer Keratoplastik die Gefahr einer Transplantatabstoßung deutlich. Dieser Zusammenhang ist erst kürzlich von einer Meta-Analyse belegt worden.

Eine Studiengruppe von 10 Augenkliniken in Deutschland, der Schweiz und Frankreich hat jetzt die Ergebnisse einer Phase-III-Studie mit einem topischen Agens vorgelegt, das die korneale Neovaskularisation stoppen und möglicherweise gar umkehren soll. Bei dem in Form von Augentropfen vorliegenden Wirk-

stoff handelt es sich um das Antisense-Oligonukleotid Aganirsen, welches die mRNA-Expression des Insulin-Rezeptor-Substrat-1 (IRS-1) inhibiert. IRS-1 ist ein Signal-Adapter-Protein, das eine wichtige Rolle in der Auslösung kornealer Neovaskularisationen spielt.

Im Rahmen der als I-CAN bezeichneten Studie (Inhibition of Corneal Neovascularization) bekamen 34 Patienten mit kornealen Gefäßneubildungen während 3 Monaten täglich zweimal je 1 Tropfen Aganirsen (0,86 mg/ml) topisch appliziert; die 35 Patienten in der Kontrollgruppe erhielten Placebo-Augentropfen. Die häufigsten Ursachen für die Keratitiden oder Keratouveitiden waren in der Aganirsen-Gruppe mit 44 % Traumen und in der Placebo-Gruppe virale Infektionen (57 %).

Visus als primärer Endpunkt bei Hornhautstudien ungewöhnlich ...

Beim primären Endpunkt, dem Visus und seiner potentiellen Verbesserung, gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Autoren deuten in der Diskussion an, dass in einer Studie zu Hornhauterkrankungen die Sehschärfe als primärer Endpunkt eher ungewöhnlich ist, dass dies jedoch eine Vorgabe der europäischen Aufsichtsbehörden war, die sich an Studien zu Netzhauterkrankungen wie altersbezogene Makuladegeneration und diabetischer Retinopathie orientierten. Da sich korneale Gefäßneubildungen meist in der Peripherie befinden, wird die Seh-

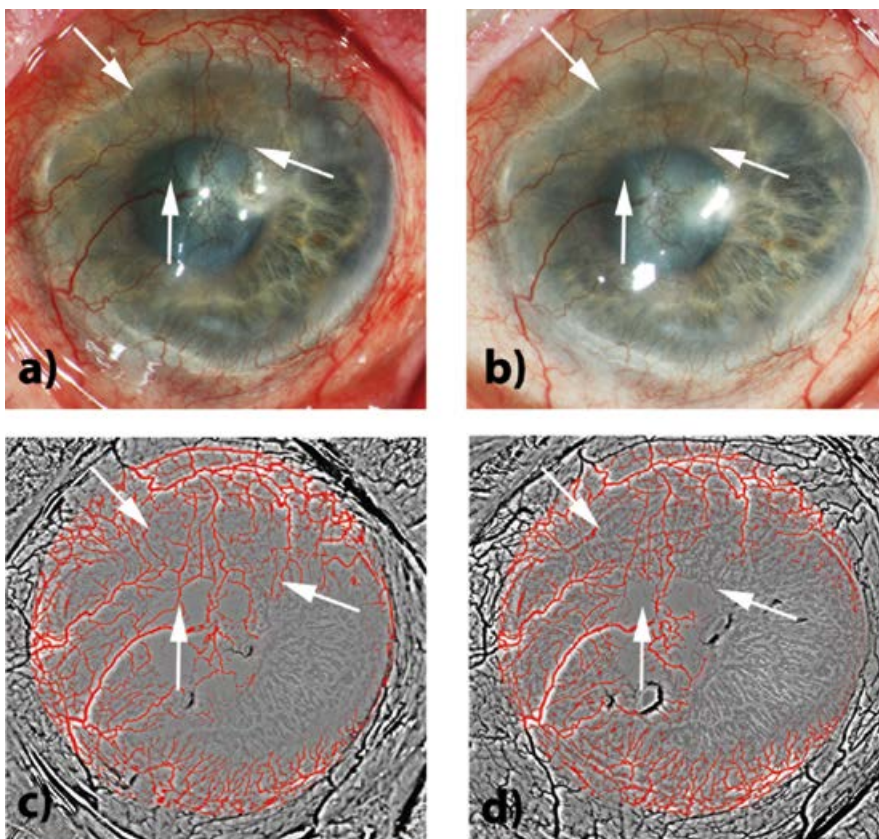


Abbildung 1 a – d: Korneale Neovaskularisationen bei einem Patienten nach Verätzung. Deutlicher Rückgang der Neovaskularisation (b) nach 3 Monaten täglicher topischer Applikation von täglich 2 x 1 Tropfen Aganirsen im Vergleich zum Ausgangsbefund (a). Durch die korrespondierenden morphometrischen Aufnahmen (a mit c sowie b mit d) lässt sich die vaskularisierte Hornhautfläche quantifizieren.

schärfe bei vielen Patienten nicht oder zumindest nicht nachhaltig beeinflusst. Die Aussagekraft dieses Parameters erscheint daher etwas fragwürdig.

Aganirsen reduziert Vaskularisationen der Hornhaut um mehr als 26 Prozent

Deutliche Wirkung zeigte Aganirsen auf das von Vaskularisationen durchzogene Areal. Diese Fläche nahm in der Gruppe, die mit dem Wirkstoff behandelt wurde, im Schnitt nach 3 Monaten täglicher topischer Applikation um 26 % ab. Der Effekt hielt die nächsten 3 Monate praktisch unverändert an: Ein halbes Jahr nach Studienbeginn war die vaskularisierte Fläche weiterhin – im Mittel um 26 % – reduziert. Diese anhaltende Wirkung könnte darauf beruhen, dass Aganirsen nicht nur antiangiogen, sondern auch antiinflammatorisch wirkt und die Produktion proinflammatorischer Zyto-

kine auch mittelfristig offenbar deutlich reduziert. In der Aganirsen-Gruppe konstatierten die Untersucher 180 Tage nach Studienbeginn eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduzierte Notwendigkeit einer Keratoplastik bei Augen mit viraler Keratitis und eher zentral gelegenen Neovaskularisationen im Ausgangsbefund.

Nebenwirkungen wie bei Plazebo, gute Bewertung durch Patienten

Wie oft bei Phase-III-Studien, gehörte für die Patienten auch die Beantwortung von Fragen nach der Lebensqualität zum Protokoll. Die Patienten unter Aganirsen gaben dabei am 90. Tag eine deutliche Verbesserung im Gesamtwert und speziell bei der Einstufung der Nahsehqualität an. In der Plazebogruppe kam es dagegen zu einer signifikanten Zunahme der Neovaskularisation.

Die Autoren weisen in ihrem Resümee darauf hin, dass die gegenwärtige Therapie der Transplantat-Abstoßung auf Steroiden und anderen immunmodulierenden Substanzen basiert, welche mit manchmal ausgeprägten Nebenwirkungen einhergehen. Die Verträglichkeit der Aganirsen-Augentropfen hingegen entsprach jener des in der Studie eingesetzten Plazebo. „Aganirsen hat das Potential“ – so Claus Cursiefen (Köln) für die internationale Studiengruppe – „das Erste seiner Klasse zu werden, denn gegenwärtig gibt es keine andere in Studien getestete Therapie, die einen spezifischen topischen antiangiogenen Effekt auf die Augenoberfläche und die Kornea hat.“

R. D. Gerste

Cursiefen C et al (2014) Aganirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: The I-CAN study. Ophthalmology, online veröffentlicht am 6. Mai.