

Künstliche Proteine gegen die Makula-Degeneration

Lichtblick fürs Auge

56

Trap-Eye



Sehen ist der wichtigste menschliche Sinn: 80 Prozent der Eindrücke nehmen wir über die Augen wahr. Doch das Fenster zur Welt schließt sich, wenn im Alter Sehzellen im Zentrum der Netzhaut absterben. Eine Ursache sind leckgeschlagene Blutgefäße. Jetzt testen Forscher von Bayer HealthCare einen Wirkstoff in einer klinischen Phase-III-Studie, der Patienten mit der sogenannten altersbedingten feuchten Makula-Degeneration (AMD) helfen soll, wieder schärfer zu sehen.

Das Gesicht ihrer Enkeltochter kann die alte Dame nicht mehr sehen. Und auch Grimassen, die die Kleine schneidet, nimmt die Oma nicht mehr wahr. Denn in der Mitte ihres Sehfeldes sind für die 73-Jährige alle Einzelheiten verschwunden – ein großer dunkler Fleck liegt über allem. Schuld daran ist eine schleichende Erkrankung – die altersbedingte Makula-Degeneration oder kurz AMD. Dabei sterben in einem bestimmten winzigen Areal auf der Netzhaut Sehzellen ab. Auf diesem sogenannten gelben Fleck – in der Fachsprache als Makula bezeichnet – befinden sich rund acht Millionen davon. Sie sind für das scharfe, zentrale Sehen zuständig. Die Makula misst nur etwa einen Quadratmillimeter, das ist gerade mal so groß wie ein Stecknadelkopf. Gehen aber auf dieser winzigen Fläche die Sehzellen zugrunde, verliert der Mensch den wichtigsten Teil des Augenlichts. Scharfes Sehen ist an dieser Stelle nie mehr möglich, weil der Körper sie nicht nachbilden kann. Lediglich der umlie-

gende Bereich der Makula, der uns Umrisse und Hell-Dunkel-Kontraste erkennen lässt, bewahrt die Betroffenen vor der völligen Erblindung.

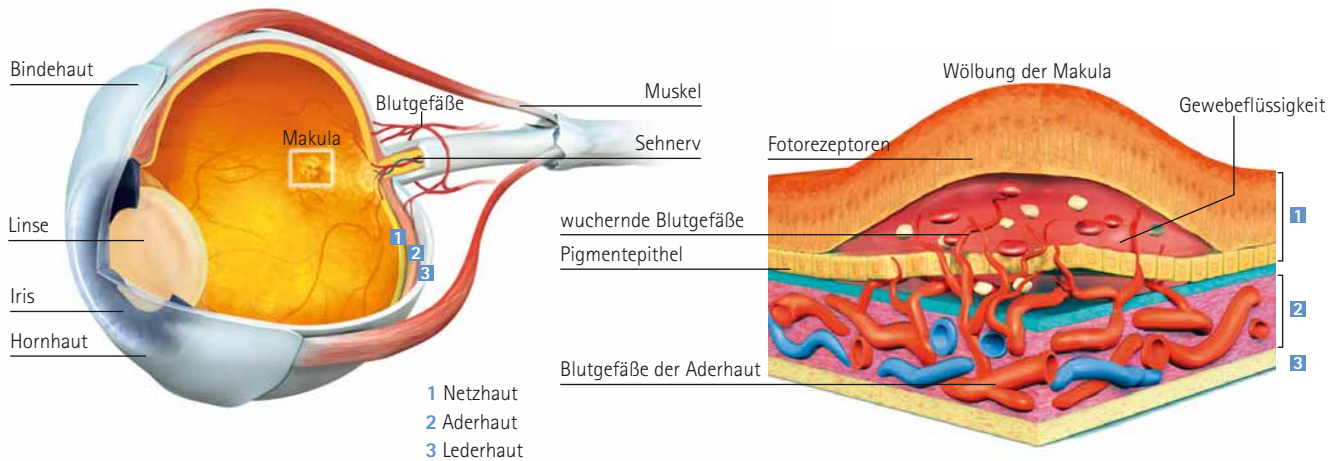
Abfallentsorgung im Auge gerät ins Stocken

Mit steigender Lebenserwartung wächst die Zahl der AMD-Erkrankten. Denn die Makula-Degeneration ist vor allem eine Alterserscheinung: Rund 15 Prozent der 61- bis 70-Jährigen leiden darunter, bei den über 80-Jährigen sind es sogar 40 Prozent. AMD entsteht dadurch, dass sich Stoffwechselprodukte, die beim Sehvorgang im Auge immer anfallen, im Gewebe des gelben Flecks ablagern. Bei einem jungen Körper werden sie noch korrekt entsorgt. Im Laufe des Lebens funktioniert dieser Prozess aber immer schlechter: Die fettartigen Abfallstoffe sammeln sich und zerstören die Sehzellen. Zwei Formen lassen sich unterscheiden: die trockene und die feuchte AMD.

Das Augenlicht im Fokus: Dr. Georg Grötzbach und Dr. Andreas Sachse (großes Foto, v. li.) forschen an Therapien gegen eine schleichende Augenerkrankung – die altersbedingte feuchte Makula-Degeneration (AMD). Mit Fortschreiten der Krankheit erscheint in der Mitte des Gesichtsfeldes ein dunkler Fleck – nach und nach werden alle Bilder unscharf.



Wenn Adern im Auge wachsen.



Bei der feuchten Makula-Degeneration (AMD) können krankhaft veränderte Blutgefäße, die Blut und Flüssigkeit verlieren, zum Anschwellen der Netzhaut führen. Dabei können Verbindungen zu anderen Zellen zerstört werden. Wenn nicht zeitgerecht eingegriffen wird, droht der unwiederbringliche Verlust der Sehkraft, weil der Körper die Zellen und deren Vernetzung nicht nachbilden kann. Obwohl die Makula nur etwa einen Quadratmillimeter groß ist, befinden sich dort rund acht Millionen Sehzellen, die für die Sehschärfe zuständig sind. Mit einem neuen Wirkstoff wollen Bayer-Forscher das Wachsen der Adern im Auge unterbinden. Mittels künstlicher Proteine fischen sie einen speziellen Wachstumsfaktor aus dem Augen-Glaskörper: Die Kaskade der Gefäßneubildung wird unterbrochen – der Blick bleibt scharf.

Die feuchte Makula-Degeneration lässt die Sehzellen absterben. Zu Beginn wird die Versorgung des Auges mit Sauerstoff und Nährstoffen blockiert. Um diesen Mangel zu beheben, bildet der Körper neue Blutgefäße als Transportweg für diese Substanzen. „Eine durchaus sinnvolle Reaktion, die an dieser Stelle aber mehr schadet als nützt“, sagt Dr. Andreas Sachse, Global Project Leader bei der Bayer-HealthCare-Division Bayer Schering Pharma. „Denn die neuen Gefäße sind durchlässig für Gewebeflüssigkeit, die austritt und so ein Ödem, also eine Schwellung, verursacht“, so der Forscher weiter. Es bildet sich unter und in der Netzhaut ein Flüssigkeitskissen, das zum Anschwellen der Netzhaut führt. „Das punktuelle Auswölben infolge des Ödems kann dazu führen, dass die Schicht in diesem Netzhaut-Areal etwa dreimal dicker wird als üblich“, erklärt Dr. Georg Grötzbach, Senior Director im Global Clinical Development bei Bayer Schering Pharma. Bleibt das Flüssigkeitspolster bestehen, führt das zur allmählichen Zerstörung der Netzhautzellen. Den Verlust spürt der Mensch anfangs noch wenig. Abnehmende Sehschärfe etwa

und verzerrte Linien sind erste Anzeichen. Wird das Auge nicht behandelt, bildet sich langsam und stetig ein irreparabler, dunkler Fleck mitten im Blickfeld der Betroffenen. „Gerade für ältere Menschen, die vielleicht schon schlecht hören oder dement sind, ist diese Einschränkung gravierend“, so Grötzbach. Die Patienten fühlten sich von ihrer Umwelt abgekoppelt, denn sie könnten weder ihr Gegenüber erkennen, noch lesen, fernsehen oder Auto fahren. Oft münde dies in sozialer Isolation.

VEGF – das Molekül, das die Adern wachsen lässt

Bis vor wenigen Jahren stand zur Behandlung lediglich die Photodynamische Therapie zu Verfügung: Der Patient bekommt dabei ein Medikament gespritzt, das die neu gebildeten Blutgefäße lichtempfindlich macht. Anschließend verodet sie der Arzt mithilfe eines Lasers. „Allerdings lässt sich das Fortschreiten der Krankheit so nur verlangsamen und der Zustand nicht verbessern, und die Therapie ist nicht bei jeder AMD einsetzbar“, erklärt Prof. Dr. Bernd Kirchhof von der Universität

zu Köln (s. a. Kasten „Nachgefragt“). Anders geht es mit den VEGF-Hemmern. Seit wenigen Jahren gibt es bereits zwei zugelassene Produkte, die nach dem neuen Prinzip arbeiten. Jetzt hoffen Bayer-Forscher, eine effektivere Variante entwickelt zu haben: Um das Augenlicht der Erkrankten zu erhalten, konzentrieren sich Wissenschaftler auf den Auslöser der feuchten AMD. Sie wollen das Wachsen der Blutgefäße verhindern. Dabei spielt ein Signalmolekül eine wichtige Rolle, das VEGF (vascular endothelial growth factor). Im menschlichen Körper taucht es immer da auf, wo neue Adern entstehen – so auch im Auge. Bindet VEGF an spezielle Andockstellen der gefäßbildenden Zellen, löst es eine Kaskade biochemischer Reaktionen aus und lässt so neue Äderchen sprießen. Bayer Schering Pharma testet seit Mai 2008 einen neuen Wirkstoff in der klinischen Phase III, der diesen fatalen Ablauf unterbrechen soll: VEGF Trap-Eye. Dabei fangen die Forscher das Wachstums-molekül mit einem neuen Trick: Sie bauten die wichtigsten Bindungsstellen, an die VEGF auf der Zelloberfläche andockt, künstlich nach. Dann kombinierten sie diese mit Bausteinen eines



Den Blick schärfen: Dr. Andreas Sachse und Dr. Georg Grötzbach (v. li.) greifen mit ihrem neuen Wirkstoff direkt den Auslöser der feuchten Makula-Degeneration an. Er verhindert das Wachsen neuer Blutgefäße im Auge. Mit dem Testchart überprüfen sie den Erfolg bei Probanden weltweit.

menschlichen Antikörpers und konnten so das Molekül aus dem Glaskörper und dem Gewebe im Auge fischen, bevor es das Aderwachstum vorantreibt.

Erfolgsquote in medizinischen Studien bei 90 Prozent

Zunächst hatten Mitarbeiter des amerikanischen Unternehmens Regeneron das künstliche Protein entwickelt, mit dem sich das VEGF-Wachstumsmolekül einfangen lässt. In Kooperation mit den US-Wissenschaftlern forscht Bayer an der innovativen Therapie jetzt weiter. „Die Trap-Technologie bietet große Vorteile gegenüber reinen Antikörpern. Denn das neue Protein bindet VEGF besonders effizient“, so Grötzbach. Zudem wird es vom Immunsystem schlecht erkannt. Es kann lange im Auge wirken. Und auch nur dort soll VEGF Trap-Eye seine Aufgabe erfüllen. Deshalb injiziert der Arzt die Lösung direkt in den Glaskörper des Auges. „Denn VEGF kommt praktisch überall im Körper vor. Durch diese Verabreichung ist einerseits die Konzentration im Auge ausreichend hoch, aber die systemischen Blutspiegel und damit potenziell einhergehende Nebenwirkungen im Körper bleiben gering“, erklärt Sachse.

Die bisher vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass VEGF Trap-Eye die

Netzhautdicke signifikant vermindern und die Sehschärfe verbessern kann. „Mit den VEGF-Blockern kann man bei neun von zehn Patienten die Erkrankung aufhalten und bei vielen Patienten sogar die Sehschärfe deutlich anheben. Damit hat man eine Therapieform, mit der bereits im Frühstadium der Erkrankung behandelt werden kann und sich eine schwere Sehbehinderung erfolgreich verhindern lässt“, sagt Kirchhof zu der Neuentwicklung. Und die Fachzeitschrift „Nature“ bezeichnete die VEGF-Fänger als einen der wichtigsten Fortschritte in der Medizin im Jahr 2006.

An der aktuellen Phase-III-Studie – bezeichnet mit VIEW 2 – werden 1.200 Patienten in über 200 Zentren weltweit teilnehmen. Die Studie VIEW 1, ebenfalls in der Phase III, wird vom Unternehmen Regeneron vorgenommen. Wenn der Wirkstoff weiterhin positive Ergebnisse bringt, stehen die Chancen gut für eine vielversprechende Therapie der feuchten Makula-Degeneration. Auch einer weiteren Patientengruppe, den Diabetikern, könnte der Wirkstoff in Zukunft bei einer Behandlung Hilfe versprechen. Immerhin sind diabetische Netzhauterkrankungen in der westlichen Welt die häufigste Erblindungsursache zwischen 20 und 65 Jahren.

Nachgefragt



Gute Chance für den Durchblick

„research“ sprach mit Prof. Dr. Bernd Kirchhof, Arzt und Direktor der Abteilung für Netzhaut- und Glaskörperchirurgie im Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln.

Gibt es Risikofaktoren, die eine Entstehung von AMD begünstigen oder ihren Verlauf beeinflussen?

Das größte Risiko ist das Altern an sich in Kombination mit genetischer Veranlagung. Weitere Faktoren sind Rauchen und Bluthochdruck oder häufige Fälle von AMD in der Familie. Bereits bestehende Fehlsichtigkeiten wie Kurz- oder Weitsichtigkeit haben keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit an AMD zu erkranken oder nicht.

Wie kann der Augenarzt die AMD erkennen?

Bei der feuchten Form der altersbedingten Makula-Degeneration tritt Gewebsflüssigkeit aus den neu gebildeten Gefäßen aus. Mithilfe eines fluoreszierenden Kontrastmittels machen wir das Adergeflecht der Netzhaut sichtbar. Lässt sich der Farbstoff auch außerhalb der Gefäße erkennen, signalisiert das eine Leckage und eine Gefahr für das Augenlicht.

Wie vertragen Patienten die Injektion des neuen Wirkstoffs in den Glaskörper?

Die Patienten sind trotz der unangenehm anmutenden Behandlung sehr dankbar. Sie müssen zwar mindestens drei bis fünf Injektionen pro Jahr bekommen, aber das wird bei der hohen Aussicht auf Erfolg in Kauf genommen. Die Injektion selbst ist risikoarm, lediglich bei einem von dreitausend Erkrankten kam es bisher nach der Behandlung zu einer Entzündung.

www.augen.de

Die Seiten bieten Informationen rund ums Auge sowie einen Ärzteservice und aktuelle News.