

KRANKENANSTALT RUDOLFSTIFTUNG

TargetAMD – Gentherapie bei neovaskulärer AMD



Von Priv.-Doz. OÄ Dr. Ulrike Stolba, Dr. Stefan Hagen, Priv.-Doz. OA Dr. Siamak Ansari Shahrezaei

In Österreich leiden etwa 125.000 Personen jenseits der 50 an einer Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), Tendenz steigend. Die neovaskuläre Form (nAMD) zeigt sich dabei nur in 25.000 Fällen.

Experten schätzen, dass 2020 etwa 196 Millionen Menschen weltweit an jeglicher Form der AMD leiden werden und die Zahl bis 2040 auf 288 Millionen steigen könnte.¹ AMD zeichnet für 8,7 Prozent der Erblindungen weltweit verantwortlich und ist in den Industriestaaten deren häufigste Ursache. Laut WHO gibt es weltweit 39 Millionen Fälle von Blindheit, von denen 80 Prozent verhindert oder geheilt werden könnten.²

Die altersbedingte Makuladegeneration ist eine chronische Erkrankung, die Veränderungen in der Netzhaut hervorruft. Dabei werden zwei Arten der AMD unterschieden: eine langsam fortschreitende, nicht-vaskuläre und eine schnell fortschreitende,

vaskuläre Form, die zur Erblindung führt. Letztere ist durch hohe Konzentrationen des Wachstumsfaktors VEGF und niedrige Werte des VEGF-Antagonisten PEDF gekennzeichnet.

Der Gold-Standard in der Therapie der nAMD sind repetitive intravitreale Injektionen von Anti-VEGF-Präparaten (wie Ranibizumab, Aflibercept, Bevacizumab) in den Glaskörper (IVOMs). Die Therapie ist teuer und nur kurzfristig wirksam. Außerdem sprechen rund 15 Prozent der Patienten nicht darauf an.

Die häufigen Visiten stellen sowohl für die Patienten als auch für die Augenabteilungen eine Belastung dar. 2015 wurden in Österreich insgesamt 90.010 IVOMs (code BG030) verabreicht.³ Durch eine repräsentative Umfrage von Kieselbach et al. wissen wir, dass durchschnittlich 3,3 IVOMs (Range 2,9–3,7) pro Auge verabreicht werden.⁴ Damit wird den Forderungen klinischer Studien nach mehr als fünf IVOMs pro Auge und Jahr zum Visusgewinn noch lange nicht entsprochen. In der AURA-Studie korrelierte die Sehverbesserung (Gewinn von mehr

als 15 Buchstaben) mit der Anzahl der IVOMs und war in der Gruppe mit 5–7 IVOMs pro annum nach zwei Jahren mit 30,8 Prozent am höchsten.⁵

Da die meisten Krankenkassen weder OCT noch IVOM im niedergelassenen Bereich refundieren, wird dieser Service den Kliniken zugeteilt, was zu überfüllten Wartesälen und frustrierten Patienten führt. Außerdem läuft eine effiziente und wirksame Anti-VEGF-Therapie Gefahr, durch Unterversorgung in Verruf zu geraten. Diese prekäre Situation verlangt nach Einbeziehung der Erstversorger oder neuen langwirksamen Therapien.

Eine europäische Gruppe von Wissenschaftlern unter der Leitung von **Prof. Dr. Gabriele Thumann**, Augenabteilung der Universität Genf, entwickelte eine innovative Gentherapie für Patienten mit altersbedingter Netzhautdegeneration. Dabei wird ein Gen eingeschleust, das die pathologische Gefäßneubildung im Auge hemmt. Die Forscher des **EU-finanzierten Projekts „TargetAMD“** (Grant Agreement 30513, 7. Rahmenprogramm) schlagen die Transplantation **FORTSETZUNG >**

Priv.-Doz. OÄ Dr. Ulrike Stolba,
Leitung Ambulanz Diabetische Retinopathie

Dr. Stefan Hagen,
Ambulanz Diabetische Retinopathie

Priv.-Doz. OA Dr. Siamak Ansari Shahrezaei,
Leitung Makula-Ambulanz und
Karl-Landsteiner-Institut für retinale
Forschung und Bildung

Krankenanstalt Rudolfstiftung (KAR),
Juchgasse 25, 1030 Wien

Silvia Schmid (Projektmanagement)
Tel. 01 / 71165-4647, 0699 1070 7712
silvia.schmid@wienkav.at
info@targetamd.eu
www.targetamd.eu



FOTO: S. SCHMID

TARGET AMD – GENTHERAPIE BEI NEOVASKULÄRER AMD

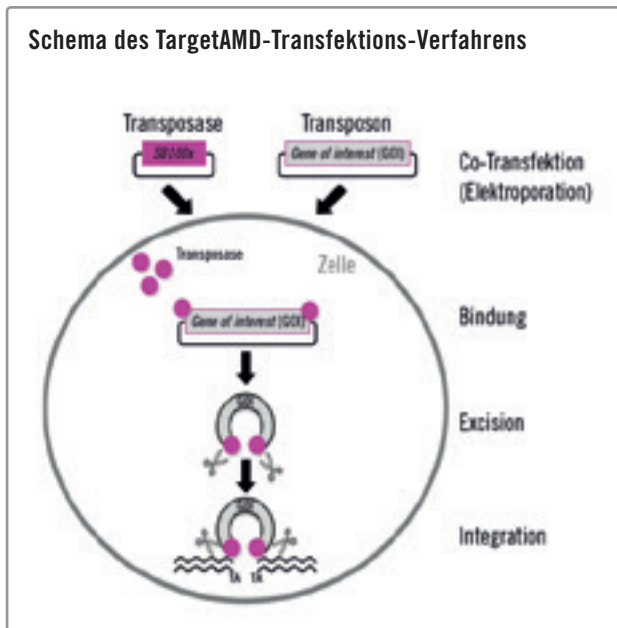


Abb. 1: Im ersten Teil der Operation werden dem Patienten Iriszellen oder Retinazellen entnommen. Die Zellen dieser Biopsien werden im nächsten Schritt unter GMP-Bedingungen isoliert, elektroporiert und dann mit dem PEDF-Gen transfiziert. Schließlich wird das gentherapeutische medizinische Produkt (GTMP) dem Patienten noch in der selben Operation sub-retinal transplantiert.

genetisch modifizierter Zellen, die PEDF überexprimieren, als **Langzeittherapie** für die neovaskuläre AMD vor. Dabei wird das menschliche PEDF-Gen in autologe Pigmentepithelzellen der Netzhaut oder Iris eingeschleust, die dann unter die Netzhaut des Patienten rücktransplantiert werden. Hierbei kommt das nicht-virale Sleeping-Beauty-Transposon-System zum Einsatz, das eine Integration des Zielgens in das Genom der Wirtszelle ermöglicht (Abb.1).

Schwerpunkt der Studie ist es, diese Strategie für die klinische Praxis anzupassen.

humanen Pigmentepithelzell-Linie.

Da alle Teile des Gentherapieproduktes (GTMP) unter Good-manufacturing-practice-Bedingungen (GMP) hergestellt werden müssen – Auflage der Behörde – lagen die Plasmide, der Buffer und der Elektroporator erst im Sommer 2016 in der Endfassung vor. Einige Versuche werden mit GMP-zertifizierten Endprodukten wiederholt und sollen im März 2017 abgeschlossen sein.

Die Partner des TargetAMD-Konsortiums gehen davon aus, das größte Problem bei

„ So könnte durch gentechnisch veränderte autologe Zellen die Behandlung der neovaskulären AMD revolutioniert werden.“

So wurden Zellen aus Biopsien isoliert und die Transfektionsbedingungen optimiert. Derzeit wird die Methode an drei verschiedenen, geeigneten Kleintiermodellen, u.a. für AMD, validiert. Die bisherige Präklinik wurde zum Teil in GLP-zertifizierten Laboren (Good Laboratory Practice) durchgeführt. Dabei zeigte sich nach drei Tagen eine hundertprozentige Transfektionsrate in ARPE-19-Zellen einer

dem Verfahren – die Transfektion einer geringen Anzahl isolierter Netzhautpigment- oder Irispigment-Epithelzellen – erfolgreich gelöst zu haben und im Sommer 2017 die Erstanwendung an Menschen in einer Phase Ib/IIa-Studie durchführen zu können. So könnte durch gentechnisch veränderte autologe Zellen die Behandlung der neovaskulären AMD **revolutioniert** werden.

Da die Schweiz eine First-in-human-use-Studie relativ rasch mit zwei Genehmigungen innerhalb von 90 Tagen bearbeitet, wurde leider kürzlich beschlossen, die Erstanwendung im Menschen an zehn Patienten **nur** in Genf durchzuführen. In Österreich sind für GTMP-Studien drei Genehmigungen (!) mit rund sechs Monaten (!) Wartezeit erforderlich, was das Projekt insgesamt weiter verzögert hätte und nicht dem EU-Standard entspricht.

Sollten die Ergebnisse die Erwartungen bestätigen und Sponsoren gefunden werden, folgen 2018 weitere klinische Studien. Interessierte Zentren sind eingeladen, sich dafür vormerken zu lassen.

Die Abteilung für Augenheilkunde und Optometrie der Krankenanstalt Rudolfstiftung hat die Entwicklung begleitet und das Verfahren im Labor bereits trainiert (Abb. 2). Als eine der größten Augenabteilungen Wiens mit mehr als 6.000 intravitrealen Injektionen pro Jahr – Tendenz kontinuierlich steigend – wird die KAR den Fortgang des Projektes unterstützen. ▶



FOTO: TargetAMD

Abb. 2: Herstellungsschritt in der Zellproduktion unter steriler Werkbank

REFERENZEN

- 1 Wong WL et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* 2, e106-116 (2014)
- 2 WHO Factsheet 282: Visual Impairment and Blindness, Aug. 2014
- 3 Daten der MA 24 Wien – Gesundheits- und Sozialplanung (2016)
- 4 Kieselbach G. et al. IVOM in Österreich – eine Auswertung anhand realer Patientenzahlen, *Spektrum Augenheilkd* 30, 106-110 (2016)
- 5 Ziemssen F et al., AURA-Studiengruppe. Retrospektive Untersuchung der Anti-VEGF-Behandlungsrealität und Wirksamkeit bei Patienten mit nAMD in Deutschland', *Ophthalmologie* 112:246-54 (2015).