

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/am-horizont-strategien-fur-operativen-erfolg-und-dauerhafte-anti-vegf-therapie-bei-namd-und-dme/12750/>

Released: 07/30/2021

Valid until: 07/30/2022

Time needed to complete: 15 protokoll

### ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

---

Am Horizont: Strategien für operativen Erfolg und dauerhafte Anti-VEGF-Therapie bei nAMD und DME

Dr. Awh:

Die Suche nach einer dauerhaften VEGF-Suppression hat zu enormen Entwicklungen auf unserem Gebiet geführt. Wir sind jetzt die Wegbereiter für neue Technologien, die wir in die Praxis und den OP bringen wollen. Heute möchten wir über einige davon sprechen.

Ich begrüße Sie bei CME auf ReachMD. Ich bin Dr. Carl Awh und ich freue mich, heute mit Dr. Peter Campochiaro hier zu sein. Willkommen, Peter.

Dr. Campochiaro:

Vielen Dank, Carl. Es ist toll, hier zu sein.

Dr. Awh:

Schön, dass Sie hier sind. Lassen Sie uns zur Sache kommen. Es gibt das Port-Delivery-System [PDS] mit Ranibizumab und einige Gentherapien in der klinischen Entwicklung. Diese haben das Potenzial für eine langfristige, effektive VEGF-Suppression. Können Sie uns einen kurzen Überblick über diese Strategien geben?

Dr. Campochiaro:

Aber sicher, Carl. Das Port-Delivery-System ist ein implantierbares, nachfüllbares Reservoir, welches kontinuierlich Ranibizumab in den Glaskörperraum abgibt. Seine Grundlage ist Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten aus dem Implantat in den Glaskörperraum. Die Pharmakokinetik hat gezeigt, dass es ausreichende therapeutische Mengen über ein gesamtes sechsmonatiges Behandlungsintervall zwischen den Nachfüllungen aufweist. Es handelt sich also wirklich um eine außerordentlich zuverlässige Abgabepattform.

Eine Gentherapie ist mit der intraokulären Injektion eines adeno-assoziierten viralen Vektors verbunden, der ein Anti-VEGF-Protein exprimiert, sodass die Netzhautzellen das therapeutische Protein kontinuierlich herstellen. RGX-314 ist ein AAV8-Vektor, der ein Anti-VEGF Fab exprimiert, das Ranibizumab sehr ähnlich ist. Es wird in 2 Abgabeformen geprüft: Subretinale Injektion und suprachoroidale Abgabe.

ADVM-022 ist ein AAV-Vektor, der von David Schaffer an der UC Berkeley durch gerichtete Evolution entwickelt wurde und Aflibercept exprimiert. Er hat im Vergleich zu den meisten AAV-Vektoren eine reduzierte Bindung an die innere Grenzmembran, und dringt dadurch besser in die Netzhaut ein. Er wird mittels intravitrealer Injektion geprüft.

Dr. Awh:

Vielen Dank, Peter. Dies ist für Netzhautspezialisten und Chirurgen eine sehr aufregende Zeit. Um mehr über diese Dinge zu erfahren, werden wir heute auch andere Entwicklungen auf dem Gebiet besprechen, siehe hierzu EyeHealthAcademy.org.

Peter, wir waren beide an den klinischen Prüfungen des Port-Delivery-Systems beteiligt. Es gibt definitiv eine Lernkurve hinsichtlich der Implantation des Produkts und des Nachfüllens. Können Sie uns einige Videos erklären und uns eine Beschreibung des Implantationsverfahrens geben?

Dr. Campochiaro:

Aber sicher, Carl. Zu Beginn des Verfahrens wird eine 27-G-Infusionskanüle eingeführt, aber sie wird nicht aktiviert. Wichtig ist vorsichtiges Vorgehen im Hinblick auf Bindehaut und Tenon-Kapsel. Eine Peritomie wird im supratemporalen Quadranten mit einer radialen Inzision nahe des horizontalen Meridians durchgeführt, danach erfolgt die Dissektion entlang der Skleraoberfläche, wobei versucht wird, die Verbindung von Tenon-Kapsel und Konjunktiva zu erhalten. Der zweite wichtige Punkt ist die Hämostase. Episklerale Gefäße werden kauterisiert, sodass es zu keiner Blutung nahe des Sklerotomiesitus kommt. Der dritte wichtige Punkt ist das Erstellen einer Sklerainzision 4 mm posterior des Limbus mit der richtigen Größe: 3,5 mm. Wenn die Inzision größer ist, kann dies zur Instabilität des Implantats führen. Zuerst sollte man dies während des Verfahrens messen; wenn die Öffnung größer ist, sollte eine Naht gelegt werden, um sicherzustellen, dass sie genau 3,5 mm beträgt. Die Sklera wird eingeschnitten, um die Pars Plana freizulegen. Dann erfolgt die Laserkoagulation mit langen Laserspot-Überlappungen und mehreren Hin- und Herbewegungen, um die Pars Plana vollständig zu koagulieren. Üblicherweise tritt etwas Flüssigkeit aus, sodass man weiß, wann der Endpunkt erreicht ist. Das PDS wird dann in die Wunde eingesetzt und vorsichtig gedreht, bis es in seine Position einrastet. Der vierte wichtige Punkt ist, niemals die Infusion zu aktivieren, wenn die Wunde nicht verschlossen ist, um einen Glaskörperprolaps zu vermeiden. Meist wird die Infusion nicht benötigt, aber wenn das Auge weich ist, kann sie aktiviert werden, wenn die Wunde mit dem PDS verschlossen wurde. Dadurch wird das Einsetzen erleichtert. Nach dem Einsetzen wird das PDS vorsichtig heruntergedrückt, sodass es bündig mit der Sklera ist, um Protrusion zu vermeiden.

Dr. Awh:

Danke, Peter. Wie bei allen neuen Operationstechniken vertiefen wir unser Wissen und unsere Fähigkeiten kontinuierlich.

Sehen wir uns nun einige Videos an, die aufzeigen, wie wichtig die sorgfältige Handhabung der Konjunktiva und der Tenon-Kapsel ist, wenn wir die Implantation durchführen.

Dieser Operateur beabsichtigte, den Knoten zu verdecken, aber am Ende wird der Knoten am Eintrittspunkt des Nadelkanals und nicht am Ausgangspunkt liegen. Es ist klar, dass dieser Eintrittspunkt ziemlich weit vom Limbus entfernt ist. Chirurgen sind angewiesen, Konjunktiva und Tenon-Kapsel zum Limbus zu bringen. Auch dieser nicht verdeckte Nadelkanal erfolgte zu weit entfernt vom Limbus. Diese Nähte führten zu einem Peritomierand, der deutlich weit vom Limbus entfernt ist.

Die am Ende des Verfahrens sichtbare freigelegte Sklera ist postoperativ sogar noch deutlicher erkennbar, da sich die Konjunktiva häufig nach der Operation zusammenzieht. Dieser Fall hebt die Bedeutung hervor, sowohl Konjunktiva als auch Tenon-Kapsel vollständig zum Limbus zu bringen oder diesen sogar leicht zu überlappen.

Der nächste Fall ärgert mich wirklich. Der Chirurg macht die Eintrittswunde zu nahe an der Schnittkante der Peritomie. Obwohl das Implantat gut platziert ist, wäre seine optimale Position näher an der Basis der Peritomie gewesen. Da das Implantat zu nahe am Peritomierand ist, enden diese Nähte an der Implantatflansch und überlappen ihn. Der Grund, warum dieser Fall mich besonders ärgert, ist, dass er einer meiner ersten Fälle in der LADDER-Studie war. Da die Wunde sich leicht und ohne Spannung verschloss, beendete ich den Fall im Glauben, alles wäre prima. Aber Folgendes passierte: Bindehauterosion. Seit diesem Fall achte ich immer darauf, das Implantat nahe an der Basis der Peritomie zu platzieren und mit meiner ersten Limbusnaht die Sklera besser zu erfassen.

Hier ist ein weiteres Beispiel für Bindehauterosion. Viele Operateure verwenden eine Traktionsnaht, um das Auge während des Implantationsverfahrens besser zu positionieren. Dieser Operateur entschied, diese Naht auch zum Verschluss der Peritomie zu verwenden. Das führte dazu, dass der Apex des Peritomiellappens aus seiner Ursprungsposition gezogen wurde und einen Teil der freigelegten Sklera zurückließ. Es wurden weitere Nähte gelegt, aber Sie können die Spannung im Gewebe in diesem Bereich sehen, wobei der Peritomierand an der anderen Seite der ersten Naht schlaff ist und vom Limbus abfällt. Dieser Fall zeigt die Bedeutung dieser ersten Naht zum Verschluss des Apex der Peritomie. Sie sollte korrekt positioniert werden, ohne offensichtliche Spannung auf den Bindehautlappen.

Und schließlich ist hier ein Beispiel für einen sehr guten Verschluss. Beachten Sie zuerst, dass das Implantat nahe an der Basis des Peritomiellappens platziert ist. Der Operateur achtet darauf, einen großen Bereich von Sklera, Konjunktiva und Tenon-Kapsel einzubeziehen. Es ist wichtig, beide Schichten zum Limbus zu bringen und so viele Nähte wie nötig zu legen, um einen guten Verschluss ohne freiliegende Sklera zu gewährleisten. Da das Implantat nahe des Peritomierandes eingesetzt wurde, enden die Nähte weit vom Implantat entfernt. Es gibt keine sichtbare Spannung auf irgendein Teil der verschlossenen Peritomie. Das Bild rechts zeigt ein typisches erfolgreiches Erscheinungsbild nach der OP.

Diese Fälle zeigen die Bedeutung, die dem sorgfältigen Verschluss von Konjunktiva und Tenon-Kapsel beigemessen werden muss.

Für diejenigen, die sich gerade einschalten, dies ist die CME-Fortbildung auf ReachMD. Ich bin Dr. Carl Awh und heute ist Dr. Peter Campochiaro hier bei mir. Wir sprechen heute über innovative Techniken für eine dauerhafte VEGF-Suppression bei neovaskulärer AMD und diabetischem Makulaödem.

Dr. Campochiaro:

Wir haben darüber gesprochen, wie das Port-Delivery-System implantiert wird. Die andere wichtige Eigenschaft ist seine Nachfüllbarkeit. Können Sie uns sagen, wie das Implantat nachgefüllt wird und wie häufig dies erfolgen muss?

Dr. Awh:

In der Phase-III-ARCHWAY-Studie füllen wir das Implantat alle 6 Monate und bei Bedarf auch häufiger nach. In der Phase-II-LADDER-Studie waren diese Intervalle jedoch viel länger.

Das Wichtigste, was Ärzte verstehen müssen, ist, dass es sich nicht um eine intravitreale Injektion handelt. Es findet in Wirklichkeit ein Austausch über das Port-Delivery-System statt. Es ist wichtig, eine Spezial-Doppellumennadel mit einer speziellen Nachfüllspritze zu verwenden. Wir sehen im Video, dass eine senkrechte Position zum PDS wichtig ist. Spritze und Nadel werden durch den Nadelansatz in das PDS geschoben. Beim Eindrücken der Flüssigkeit in das PDS wird die alte Flüssigkeit entfernt. Es ist also ein Austausch, keine Injektion. Die Annäherung an das PDS im rechten Winkel ist sehr wichtig. Es scheint eine stärkere Vergrößerung und möglicherweise mehr Licht als bei einer intravitrealen Standardinjektion zu erfordern.

Peter, bei einer so langen Wirkungsdauer und einer so langen Zeit zwischen den Nachfüllungen, wie sollten wir da kleine Flüssigkeitsmengen interpretieren, die wir bei der optischen Kohärenztomografie (OCT) bei PDS-Patienten sehen?

Dr. Campochiaro:

Das ist eine wichtige Frage, Carl, da die Situation bei kontinuierlicher Abgabe von Ranibizumab im Vergleich zu intermittierenden Injektionen eine andere ist. Die kontinuierliche Abgabe führt zur konstanten Abdeckung und daher kann es zu geringen Abweichungen der Flüssigkeitsmenge kommen, diese haben jedoch wirklich keine große klinische Bedeutung, weil eine konstante Behandlung gewährleistet ist.

Dr. Awh:

Vielen Dank.

Gehen wir nun zur Genterapie. Es gibt 2 Abgabestrategien, die für RGX-314 erwogen werden. Peter, können Sie uns etwas zu diesen Strategien sagen?

Dr. Campochiaro:

Aber sicher, Carl. Die subretinale Injektion des Vektors erfolgt jetzt im OP nach der Vitrektomie und ggf. nach der PVD-Induktion. Man sollte sich bei der Positionierung der Nadel Zeit lassen. Man kann verschiedene Hinweise nutzen, wie den Schatten der Nadel. Wenn der Schatten auf die Spitze der Nadel trifft, bedeutet dies, dass man an der Netzhautoberfläche ist. Ein weiterer Indikator ist, wenn man die Netzhaut eindrücken und dann zurückziehen kann, man sich unmittelbar an der Oberfläche der Netzhaut befindet. Hier sehen Sie die aufsteigende Luftblase. Es ist auch wichtig, die Nadel senkrecht und die Spitze innerhalb der Blase zu halten, um langsam zu injizieren und die Nadel langsam zurückzuziehen. Dabei sind horizontale Bewegungen der Nadel zu vermeiden, durch die die Retinotomie vergrößert werden könnten.

Bei der suprachoroidalen Injektion erfolgt dies mittels eines Mikronadelinjektors. Nach Verabreichung von Proparacain und 5 % Betadin wird ein Messschieber verwendet, um 4,5 mm hinter dem Limbus abzumessen. Eine 900-Mikron-Nadel wird senkrecht zur Oberfläche positioniert und langsam durch die Sklera mit leichtem Druck auf den Kolben vorgeschoben. Wenn die Nadelspitze sich in der Sklera befindet, bildet sich ein Widerstand, der jegliche Injektion verhindert. Sobald die Nadelspitze in den Suprachoroidalraum gelangt, wird der Widerstand aufgehoben, sodass die Injektion beginnen kann. Dieses Video zeigt ein Infrarotbild, das die Ausbreitung des Vektors in den Suprachoroidalraum zeigt. Sie sehen den Temperaturunterschied da in Blau und er breitet sich im Suprachoroidalraum aus.

Dr. Awh:

Vielen Dank, Peter. Das ist wirklich sehr spannend. Ich denke, das Port-Delivery-System und diese Genterapieansätze sind großartige Beweise dafür, wie Ophthalmologie und insbesondere die Netzhaut weiterhin eine erstaunliche Mischung aus Medizin und Chirurgie darstellen. Die Fähigkeiten eines Operateurs in Kombination mit diesen enormen Durchbrüchen in der Arzneimitteltherapie werden benötigt, um diesen Nutzen zu unseren Patienten zu bringen.

Lassen Sie uns in den letzten Minuten noch besprechen, wie diese potenziellen neuen dauerhaften Anti-VEGF-Ansätze sich auf unsere Arbeit auswirken können. Peter, was denken Sie darüber, dies in Ihrer Praxis umzusetzen?

Dr. Campochiaro:

Ich erwarte, dass das PDS gegen Ende des Jahres für Patienten mit neovaskulärer AMD zugelassen wird. Und ich erwarte, dass die Umsetzung ziemlich schnell erfolgt. Anfangs wird es für Patienten verwendet, die häufige Injektionen erfordern, vielleicht alle 2 Monate oder häufiger. Die Patienten kommen wahrscheinlich eine Woche nach der Implantation und einen Monat danach zurück, um

sicherzustellen, dass die Bindehautabdeckung gut ist, wie Sie hervorgehoben haben, und es keine Komplikationen gibt. Ich denke, Patienten sollten dann auch 4 oder 5 Monate nach der Implantation wieder in die Praxis kommen, um sich zu vergewissern, dass kein großer oder substanzialer Anstieg der Makulaflüssigkeit vorhanden ist, was einen vorzeitigen Nachfüllungsaustausch erfordern würde.

Nach 2 Zyklen werden die Nachfüllintervalle sich auf volle 6 Monate ausdehnen, sodass die meisten Patienten nur alle 6 Monate zum Nachfüllungsaustausch kommen werden. Es ist aber wichtig, Patienten im Hinblick auf potenzielle Komplikationen aufzuklären, die einen dringenden, unplanmäßigen Besuch erfordern. Ich nehme an, dass ich meinen Patienten meine Mobilnummer gebe, damit sie mich kontaktieren, wenn sie Probleme haben, wie ein rotes Auge, Schmerzen oder eine Form von Ausfluss.

Wir brauchen mehr Daten, um zu sehen, wie die Gentherapie sich einfügt, aber ich glaube nicht, dass das PDS zukünftige Innovationen verhindert. Es gibt immer noch Ärzte, die Bedenken hinsichtlich einer potenziellen retinalen Toxizität durch die anhaltende VEGF-Suppression haben. Das PDS wird diese Bedenken beseitigen und der Netzhaut-Community zeigen, dass die kontinuierliche VEGF-Suppression wirklich der beste Weg ist, um neovaskuläre AMD zu behandeln. Das wird Innovationen ankurbeln, sodass neue Wege gefunden werden können, um diese kontinuierliche Suppression zu erreichen, einschließlich in der Gentherapie.

Carl, wie denken Sie darüber?

Dr. Awh:

Wie üblich, Peter, habe ich sehr wenig zu dem, was Sie gesagt haben, hinzuzufügen, mit der Ausnahme, dass ich den Patienten meine Mobilnummer nicht gebe. Aber wenn es Ihnen nichts ausmacht, kann ich ihnen Ihre Mobilnummer geben.

Mehr Zeit haben wir heute leider nicht. Ich danke unserem Publikum fürs Zuhören und Ihnen, Peter, vielen Dank dafür, dass Sie die Zeit mit mir verbracht haben.

Dr. Campochiaro:

Vielen Dank für die Einladung, Carl.