

ASRS

28. Juli – 1. August 2023, Seattle

Die American Society of Retina Specialists ASRS hat auch einige wenige Schweizer Mitglieder. Alle ASRS-Mitglieder sind Retinaspezialisten. Anders als letztes Jahr war ophta nicht vor Ort, aber wichtige Informationen erreichen die Redaktion auch auf anderem Wege. Letzten Endes geht es auch der ASRS darum, wichtige wissenschaftliche Erkenntnisse unter den retinologischen Experten publik zu machen. Im nächsten Jahr wird das ASRS Annual Meeting auf europäischem Boden, in Stockholm, stattfinden.

Daten zur Sicherheit

Ranibizumab-Biosimilars

Bereits zwei Ranibizumab-Biosimilars sind in den USA durch die FDA zugelassen. Erfahrungen zu deren Sicherheit wurden am Jahreskongress der American Society of Retina Specialists (ASRS) in Seattle mitgeteilt. Es tauchten keine neuen Sicherheitssignale unter den mehr als 5000 Injektionen mit Byooviz® und über 8000 Injektionen von Cimerli® auf.

Dr. Carl C. Awh, Retinologe in Nashville, Tennessee, stellte retrospektive Daten vor, welche die Sicherheitsdaten der Zulassungsstudien deutlich erweitern. Sie umfassen

- 5085 Augen von 3964 Patienten
- 5049 Injektionen von Byooviz® (Ranibizumab-nuna, Samsung Bioepis/Biogen)
- 8410 Injektionen von Cimerli® (Ranibizumab-eqrn, Coherus BioSciences [in der Schweiz nicht zugelassen]).

Für alle Injektionen lag eine Beobachtungsdauer von mindestens 28 Tagen *post injectionem* vor. Awh und Kollegen erfassten neu aufgetretene Zellen in der Vorderkammer oder im Glaskörper, Anzeichen von Endophthalmitis, Uveitis, Vaskulitis oder anderen Alarmzeichen.

In neun Fällen fanden sie Zellen in Vorderkammer oder Glaskörper, ohne Visusverlust. Retinale Vaskulitiden wurden nicht beobachtet. Unter den knapp 13500 Injektionen kam es zu drei Fällen einer bakteriellen Endophthalmitis; alle fielen unter die ersten 900 Injektionen. In den darauffolgenden 12500 Injektionen war keine Endophthalmitis mehr zu verzeichnen.

Awh CC, et al. Efficacy and safety of biosimilar ranibizumab--nuna and ranibizumab-eqrn in clinical use by a consortium of retina specialists. Presented at: American Society of Retina Specialists annual meeting; July 28-Aug. 1, 2023; Seattle.

Risikofaktoren und Konsequenzen

Endophthalmitis nach IVI

Die American Association of Ophthalmology sammelte in ihrer IRIS-Datenbank über die letzten 10 Jahre Daten zu 440 Millionen Augenarztbesuchen. Dreiviertel der Augenärzte in den USA steuern dafür Daten bei. Aus diesem Datenfundus extrahierte Dr. Alia Durran i Angaben zu intravitrealen Injektionen (IVI) für eine aktuelle Einschätzung des Endophthalmitis-Risikos.

Die Retinologin aus Illinois berichtete ihre Ergebnisse am Jahreskongress der ASRS. Das IRIS-Register enthält Angaben zu über 20 Mio. intravitrealen Injektionen; rund 6000 Injektionen (6109 Augen, 6082 Patienten) bezog sie in ihre Analyse ein. Die Endophthalmitis-Inzidenz betrug 0.0286 %. In rund 12 % war eine bilaterale Injektion vorgenommen worden. Bei 27 Patienten war eine bilaterale Endophthalmitis festzuhalten.

Der Visus lag im Mittel vor Eintreten der Endophthalmitis bei 20/59, nach 6 Monaten bei 20/98 und erholte sich bis Monat 12 leicht auf 20/87. Im Mittel trat die Endophthalmitis nach 13 Injektionen auf.

Ein höheres Risiko hatten aktive oder ehemalige Raucher. Die bilaterale Injektion erhöhte das Risiko nicht.

Die Endophthalmitis wurde im Mittel 4 Tage nach Injektion diagnostiziert. Die frühe Reaktion darauf war entscheidend für den Visusverlauf, denn jeder Tag länger zwischen Injektion und Diagnose kostete etwa einen Snellen-Buchstaben, so die Referentin. Dabei bestand kein klarer Unterschied zwischen der Behandlung mit früher Vitrektomie oder mit Antibiotika allein.

Durrani AK, et al. Rates of post-intravitreal anti-VEGF injection endophthalmitis, management strategies, and visual acuity outcomes from the AAO IRIS Registry. Presented at: American Society of Retina Specialists annual meeting; July 28-Aug. 1, 2023; Seattle.

Pegcetacoplan

Wie viele Photorezeptoren werden gerettet?

Pegcetacoplan verzögert die Progression einer geographischen Atrophie (GA), wie die Phase-III-Studien DERBY und OAKS zeigten und wie die Extensionsstudie GALE bestätigt. Was bedeutet die um einen Quadratmillimeter verminderte Ausdehnung über 30 Monate konkret?

Prof. Sunir J. Garg, Retina Service am Wills Eye Hospital, Philadelphia PA, -demonstrierte, dass die Behandlung mit Pegcetacoplan über 2.5 Jahre 5000 bis 9000 retinale Pigmentepithelzellen erhält, in extrafovealen Läsionen sogar bis 15 000 RPE-Zellen. Jede RPE-Zelle erhält wiederum zahlreiche Photorezeptoren.

Im natürlichen Verlauf schreiten Zonen der GA um etwa um 1 mm² über 6 Monate fort. In der 30-Monate-Analyse aus der offenen GALE-Extensionsstudie konnten mit monatlicher Dosierung von Pegcetacoplan im fovealen Bereich 1.16 mm² erhalten werden und mit zweimonatlicher Dosierung 1.03 mm². GALE ist als Extensionsstudie für ein Jahr nach Ende von DERBY und OAKS angelegt.

Ebenfalls am ASRS wurde auch die Sicherheit von Pegcetacoplan thematisiert, da erstmals in der «Real-Life»-Anwendung Einzelfälle unerwarteter Panuveitiden und retinaler okklusiver Gefäßveränderungen berichtet worden waren – die Zulassungsstudien hatten keine solche Fälle beobachtet. Offenbar waren bestimmte Injektionsspritzen verantwortlich.³ Die Nebenwirkung trat jeweils wenige (7 – 13) Tage nach der ersten Injektion auf. Zum Zeitpunkt des ASRS und Bekanntwerdens dieser 7 Fälle hatte der Hersteller rund 68 000 Dosen in Umlauf gebracht, nach Expertenschätzung auch die Anzahl, die in etwa verabreicht worden war. In den Studien waren 23 000 Injektionen vorgenommen worden.

Bereits aus den Zulassungsstudien bekannt war die in den Verum-Armen erhöhte dosisabhängige Rate an Konversionen zur exsudativen AMD. In den klinischen Studien betrug sie über 2 Jahre bei monatlicher Anwendung 12 %, bei zweimonatlicher Anwendung 7 % und in der Kontrollgruppe 3 %. (www.syfovreecp.com).

1. Garg S, et al. Retinal tissue preservation with intravitreal pegcetacoplan in patients with geographic atrophy. Presented at: American Society of Retina Specialists' (ASRS) annual meeting; July 28-Aug. 1, 2023; Seattle.
 2. Witkin A, et al ASRS ReST Committee update on intraocular inflammation after intravitreal drug injections» Presented at: ASRS annual meeting; July 28-Aug. 1, 2023; Seattle.
 3. Apellis Provides Updates on Injection Kits and Rare Safety Events with SYFOVRE® (pegcetacoplan injection). Apellis. Press Release. August 22, 2023.
 4. Patel SB, Heier JS, Chaudhary V, Wykoff CC. Treatment of geographic atrophy: an update on data related to pegcetacoplan. Curr Opin Ophthalmol. 2023 Oct 11. doi: 10.1097/ICU.0000000000000845.
 5. Heier J, et al. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. Lancet 2023; 402: ISSUE 10411, 1434-1448.
- Pegcetacoplan ist in der Schweiz nicht zugelassen (Nov 22, 2023).

GLP-1-Agonisten

Beschleunigen Antidiabetika die diabetische Retinopathie?

GLP-1-Agonisten (Inkretin-Mimetika) senken effektiv den Blutzucker bei Typ-2-Diabetes, wirken sich günstig bei kardiovaskulären und renalen Vorerkrankungen aus und gewannen in letzter Zeit besonders grosses Interesse, auch bei Nicht-Diabetikern, weil sie die Gewichtsabnahme unterstützen. Beschleunigen sie die Progression einer diabetischen Retinopathie und eines diabetischen Makulaödems? Mehrere Portale meldeten diesen Befund.

Eine Datenbankanalyse (US-amerikanische Kohortenstudie) schloss rund 13500 Diabetiker ein, die in zwei gleich grossen Gruppen entweder mit einem GLP-1-Agonisten oder einem SGLT-2-Inhibitor behandelt wurden (rund die Hälfte injizierte auch Insulin). Alle Patienten wiesen eine nichtproliferative diabetische Retinopathie auf. Dr. Ehsan Rahimy, Stanford CA, berichtete die Ergebnisse der retro-spektiven Studie,¹ jeweils GLP-1-Agonist versus SGLT-2-Inhibitor:

- Progression zur proliferativen diabetischen Retinopathie 1 Jahr nach Therapiestart mit dem Antidiabetikum in 4 % vs. 3 %, nach 5 Jahren 6 % vs. 4 % ($p < 0.01$)
- Entwicklung eines DME über 3 Jahre: 25 % vs. 18 % der Patienten
- Notwendigkeit intravitrealer Injektionen 8 % vs. 6 %.

Allerdings sind offenbar nicht alle GLP-1-Agonisten in dieser Hinsicht gleich. Eine jetzt auch im Survey of Ophthalmology publizierte Metaanalyse von 93 randomisierten klinischen Studien zu sieben GLP-1-Agonisten kreiste die Wirkung am Auge auf Albiglutid ein. Es verdoppelte im Plazebovergleich das Risiko für eine diabetische Retinopathie im frühen Stadium ($p = 0.05$).² Albiglutid war in der Schweiz zugelassen, laut Pharmawiki³ wird es aber weltweit nicht mehr vermarktet.

Was pathogenetisch hinter dem Effekt stehen könnte, ist noch unklar. Die Blutzuckereinstellung hatte sich verbessert.

Die Schweizer Society for Endocrinology and Diabetes (2023) empfiehlt beide Substanzgruppen (SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Agonist) nach Lebensstilkorrektur als First-line-Behandlung gemeinsam mit Metformin.⁴

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

SGLT-2: sodium-glucose transporter-2

1. Rahimy E. Progression to Proliferative Diabetic Retinopathy in Nonproliferative Diabetic Retinopathy Eyes Without Diabetic Macular Edema in the United States, ASRS Seattle, July 30, 2023

2. Kapoor I, Sarvepalli MS, D'Alessio D, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Surv Ophthalmol* 2023;1071-1083.
3. <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Albiglutid>, accessed Nov 1, 2023
4. Gastaldi G, Luchhini B, Thalmann S, et al. Swiss recommendations of the Society for Endocrinology and Diabetes (SGED/SSED) for the treatment of type 2 diabetes mellitus (2023). *Swiss Med Wkly.* 2023;153:40060