Mikroskop-integrierte Optische Kohärenztomographie: Intraoperativer Nutzen bei der Durchführung der subretinalen Gentherapie

Sebastian Siebelmann

Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

Zusammenfassung von Gregori NZ, Lam BL, Davis JL: Intraoperative use of microscope-integrates optical coherence tomography for subretinal gene therapy delivery. Retina 2019;DOI:10.1097/IAE.0000000000001646.

Zusammenfassung

In vielen laufenden Studien zu Gentherapien in der Augenheilkunde werden Adeno-assoziierte Viren oder Lentiviren als Vektoren benutzt. Allerdings können diese Vektoren die Retina aufgrund der relativ impermeablen epiretinalen Membran schlecht durchdringen, weswegen das Gen-Therapeutikum vorzugsweise subretinal injiziert wird.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die subretinale Applikation des AAV-REP1-Gentherapeutikums, bestehend aus einem genetischen Vektor, der auf das Rab-Escort-Protein-1 (REP-1) codierende Gen abzielt (AAV-REP1), mithilfe der Mikroskop-integrierten Optischen Kohärenztomographie (MI-OCT) durchzuführen.

© 2019 S.Karger GmbH, Freiburg

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Die Gentherapie erhält mehr und mehr Einzug in die Augenheilkunde, insbesondere im Bereich der Therapie von retinalen und chorioidalen Erkrankungen [1]. Mit dem Präparat Luxturna® (Voretigene Neparvovec-rzyl) erhielt im Dezember 2017 die erste, direkt applizierbare, Vektor-vermittelte Gentherapie in den Vereinigten Staaten eine Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) [2]. Diese dient zur Behandlung der biallelischen RPE65-Mutation, von der allein ca. 1000 bis 2000 Patienten in den USA betroffen sind. Dabei sollte das Therapeutikum ausschließlich bei Patienten eingesetzt werden, die noch lebendige Zellen im retinalen Pigmentepithel (RPE) besitzen. Der Vektor wird, um das lebendige retinale Pigmentepithel zu erreichen, technisch sehr anspruchsvoll subretinal injiziert.

Im Rahmen einer Phase-2-Studie, wurde nun in der hier vorgestellten Publikation ein weiteres Gen-Therapeutikum, bestehend aus einem genetischen Vektor, der auf das Rab-Escort-Protein-1 (REP-1) codierende Gen abzielt (AAV-REP1), angewendet [3]. Das Therapeutikum wird ähnlich anspruchsvoll wie auch Luxturna subretinal injiziert. Es soll bei Patienten, die an einer Choroideremie leiden, das betroffene Gen so modifizieren, dass wieder ein funktionales Protein hergestellt werden kann. Bei vorliegender REP-1 Mutation akkumuliert das kodierte, defekte Protein und führt zum Zelltod. Inzwischen wird bereits mit demselben Zielgen eine Phase-3-Studie bei der Choroideremie durchgeführt (NCT03496012). Ziel der hier vorgestellten Studie war es, die subretinale Applikation des AAV-REP1-Gen-Therapeutikums mithilfe der Mikroskop-integrierten Optischen Kohärenztomographie (MI-OCT) durchzuführen (vgl. Infobox intraoperative Optische Kohärenztomographie).

Studienergebnisse

Die subretinale Injektion des Gentherapeutikums konnte erfolgreich bei allen 5 ausgewerteten Patienten durchgeführt werden. OCT-gesteuert wurde zunächst als Vorbereitung auf die spätere Injektion mit BSS-Puffer eine kleine, subretinale Blase generiert. Die Netzhaut wurde also an dieser Stelle artifiziell abgehoben, was laut den Autoren aufgrund der ausgeprägten Atrophie sehr schwierig bei Patienten mit Choroideremie ist und oftmals mehrerer Injektionsversuche bedarf. Der Operateur konnte anschließend mittels OCT die Abhebung der Neuroretina lokalisieren, die Position der Injektionskanüle darstellen und sowohl die korrekte Injektion als auch die subretinale Ausbreitung des Therapeutikums in Echtzeit verfolgen. Somit konnte die korrekte Applikation des Vektors bestätigt werden und sogar bei 3 Patienten die inkorrekte suprachoroidale Injektion verhindert werden. Darüber hinaus konnte die Stelle der ersten Retinotomie zur BSS-Injektion mittels MI-OCT aufgesucht werden und dieselbe Stelle für die Injektion des Vektors benutzt werden. Auf diese Weise kann einerseits verhindert werden, dass eine weitere Retinotomie durchgeführt werden muss, und andererseits, dass das Therapeutikum wieder in den Glaskörperaum abfließt. Größter Benefit dieser Technik war den Autoren nach die Möglichkeit den subretinalen Raum darzustellen, was ohne MI-OCT nicht möglich ist und das Risiko einer suprachoroidalen Injektion, insbesondere bei verdünntem Netzhaut- und Aderhautgewebe, erhöht. Weitere Vorteile dieser Technik waren, eine komplette Lösung des Glaskörpers zu bestätigen, bevor das Filament zur Injektion eingeführt wurde, und darüber hinaus die Entstehung eines Injektionsbedingten Makulaforamens frühzeitig zu erkennen.

Intraoperative Optische Kohärenztomographie

Als intraoperative Optische Kohärenztomographie (OCT) wird eine neuartige Bildgebungstechnologie bezeichnet. Dabei wird die im klinischen Alltag weit verbreitete OCT zur Darstellung intraoperativer Abläufe während ophthalmochirurgischer Prozeduren genutzt. Der Begriff intraoperative OCT ist allerdings nicht einheitlich besetzt. Intraoperative OCT kann sämtliche im operativen Umfeld eingesetzte Bildgebung mittels OCT-Technologie umfassen, darunter sowohl handgehaltene als auch in das Operationsmikroskop integrierte OCT-Geräte (MI-OCT). Streng genommen gehört die in die modernen Femtosekunden- oder Excimer-Laser Geräte eingebaute OCT ebenfalls zur intraoperativen OCT, da durch diese intraoperative Eingriffe geplant und überwacht werden. Allerdings ist bei diesen Geräten noch keine Echtzeitbildgebung möglich, was sie den Mikroskop-integrierten Geräten unterlegen macht. Die MI-OCT-Technologie wurde weltweit erstmalig im Jahr 2005 in einer Pilotstudie publiziert zu unterschiedlichen Prozeduren am vorderen Augenabschnitt. Inzwischen gibt es 3 kommerziell erhältliche, unterschiedliche MI-OCT-Geräte.

Fazit für die Praxis

Die MI-OCT scheint inzwischen in der Praxis angekommen zu sein und entwickelt sich für bestimmte, noch sehr eng gesteckte Indikationen von einem «Nice to have»-Instrument, zu einem «Must have»-Instrument. Das Beispiel in der hier vorgestellten Studie zeigt, dass mittels MI-OCT eine retinale Gentherapie möglich ist, die vorher nicht unbedingt unmöglich, aber deutlich unpräziser und ggf. ineffektiver durchzuführen gewesen wäre. Wünschenswert wären hier integrierte Tools, die eine genaue Messung des Gewebes in Echtzeit ermöglichen. In Zukunft könnten weitere, neuartige Verfahren hinzukommen, bei denen die MI-OCT gar nicht mehr das innovative Element, sondern vielmehr das mehr und mehr etablierte Vehikel darstellt. Ähnliches konnten wir zuvor am vorderen Augenabschnitt bei der Therapie des akuten kornealen Hydrops bei Keratokonus beobachten [4].

Disclosure Statement

Keine finanzielle Interessen.

References

- 1 MacLaren RE, Bennett J, Schwartz SD: Gene therapy and stem cell transplantation in retinal disease: the new frontier. *Ophthalmology* 2016;123: 98–106.
- 2 U.S. Food & Drug Administration: FDA approves novel gene therapy to treat patients with a rare form of inherited vision loss. www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss (Zugriff 10.08.2019).
- 3 Gregori NZ, Lam BL, Davis JL: Intraoperative use of microscope-integrated optical coherence tomography for subretinal gene therapy delivery. *Retina* 2019;DOI:10.1097/IAE.0000000000001646.
- 4 Bachmann B, Händel A, Siebelmann S, et al.: Mini-descemet membrane endothelial keratoplasty for the early treatment of acute corneal hydrops in keratoconus. *Cornea* 2019;38:1043–1048.

Kontaktadresse: PD Dr. Sebastian Siebelmann, FEBO, Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Kerpener Straße 62, 50937 Köln, Deutschland, sebastian.siebelmann@uk-koeln.de