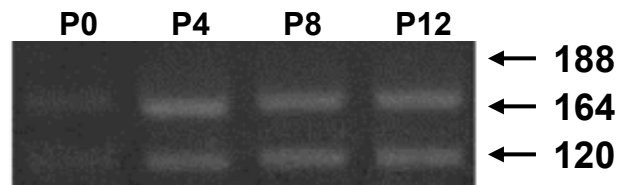

Antiangiogenetische Therapie
bei
neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration

VEGF –Vascular Endothelial growth factor

- ist ein Protein, welches **selektiv** an Rezeptoren auf der Oberfläche von Gefäßendothelzellen **bindet** und sie **aktiviert**
- spielt eine wichtige Rolle bei der **Gefäßneubildung (Angiogenese)**
- induziert **Gefäßneubildung, Gefäß-Permeabilität und Entzündung**
- Es gibt **eine Reihe von VEGF (A)-Isoformen**, die verschiedene Funktionen im Auge und im Gesamtorganismus haben.

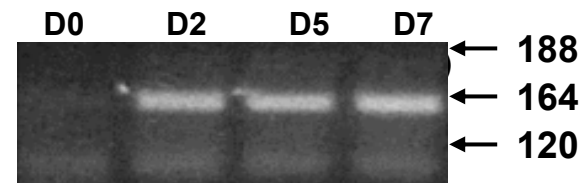
Bei der pathologischen Neovaskularisation ist insbesondere die Isoform VEGF_{164/5} nachweisbar

Normale Netzhautentwicklung



- VEGF₁₂₁ ist für eine normale physiologische Gefäßfunktion von Netzhaut und Aderhaut-Durchblutung wichtig.

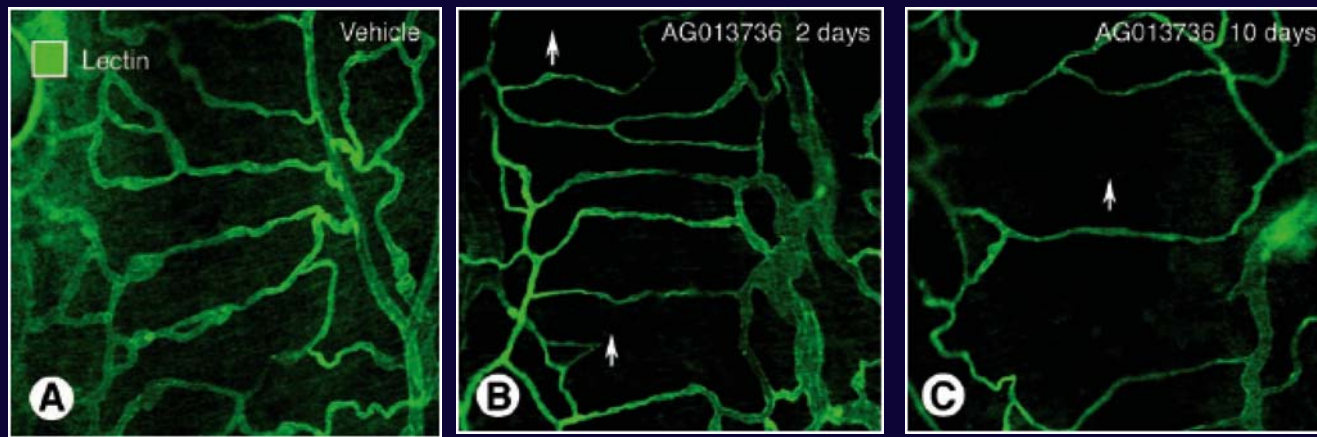
Proliferative Retinopathie



- VEGF_{164/5} ist bei pathologischen Neovaskularisationen der Retina überexprimiert.

VEGF –Isoformen

Eine nichtselektive Hemmung von VEGF kann zu einer Rückbildung von Gefäßen führen:



Normalzustand*

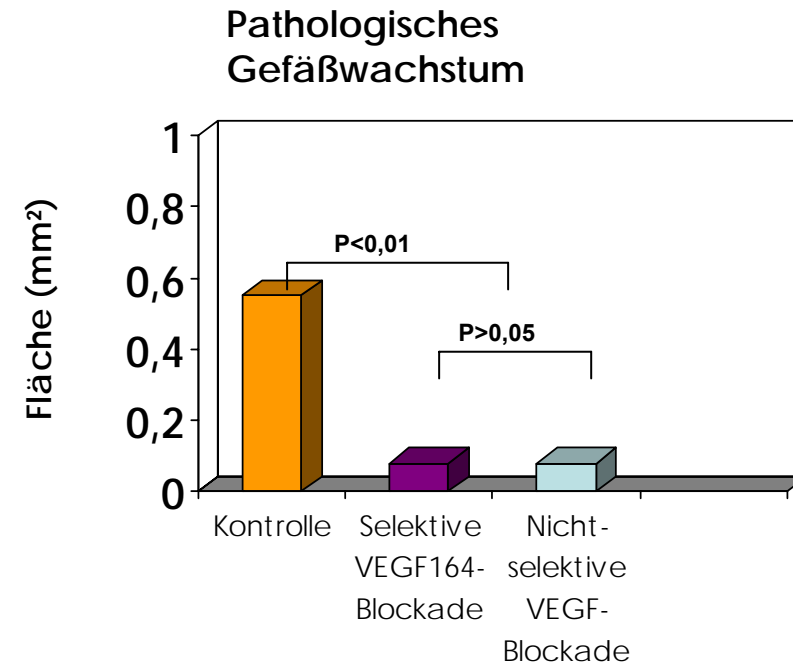
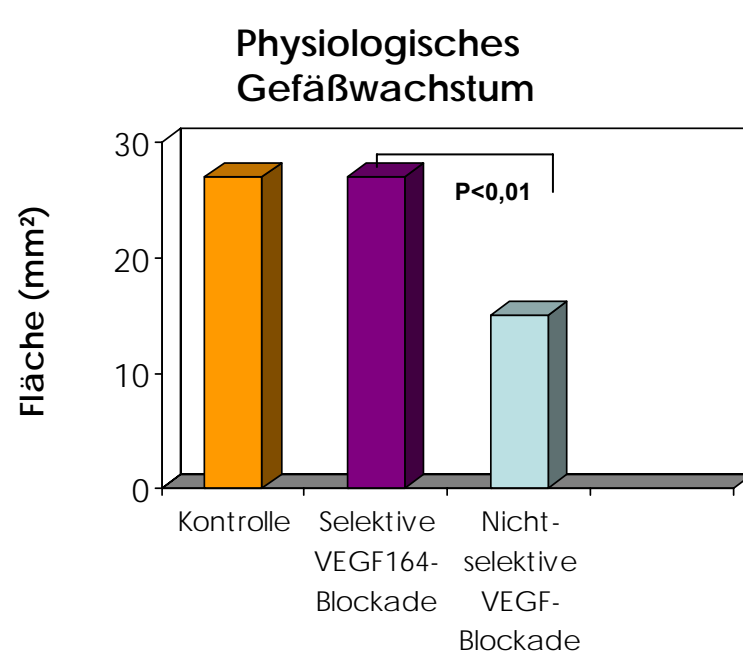
nach 2 Tagen

nach 10 Tagen

*Trachea Maus

Quellen: Ishida et al., VEGF₁₆₄-mediated Inflammation Is Required for Pathological, but not Physiological, Ischemia-induced Retinal Neovascularization; J Exp. Med. 2003;198(3): 483-498 Inai T, Mancuso M, Hashizume H et al. Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Cancer Causes Loss of Endothelial Fenestration, Regression of Tumor Vessels, and Appearance of Basement Membrane Ghosts.

Eine selektive VEGF₁₆₄*-Blockade unterbindet das pathologische Gefäßwachstum, während das physiologische Gefäßwachstum nicht gestört wird



* VEGF₁₆₄ ist das murine Gegenstück zur humanen Isoform VEGF₁₆₅

Macugen[®] – ein hochselektiver VEGF Hemmer

- Pegaptanib ist ein Aptamer – ein chemisch synthetisiertes Oligonukleotid (kurzer RNA-Strang), der eine 3-dimensionale Strukturen annimmt
- Zur Verlängerung der Halbwertszeit ist der Wirkstoff an Polyethylen-Glykol gebunden (pegyliert)

Macugen® – Wirkmechanismus

Ein kausaler Therapieansatz

Wirkmechanismus

- Macugen® (Pegaptanib Natrium) ist ein VEGF-Antagonist, der mit hoher Affinität und Spezifität an die pathologisch wichtigste Isoform VEGF₁₆₅ bindet
- Dadurch wird das Andocken von VEGF₁₆₅ an seinen Rezeptor verhindert
- Die durch VEGF₁₆₅ vermittelte Gefäßneubildung und Leckage im Rahmen der feuchten AMD kann somit verhindert werden

Indikationsgebiet (laut FDA/EMEA Zulassung)

- Feuchte AMD (alle angiographischen Subtypen)

Publikation der 1-Jahres-Studienergebnisse von Macugen®

VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.)

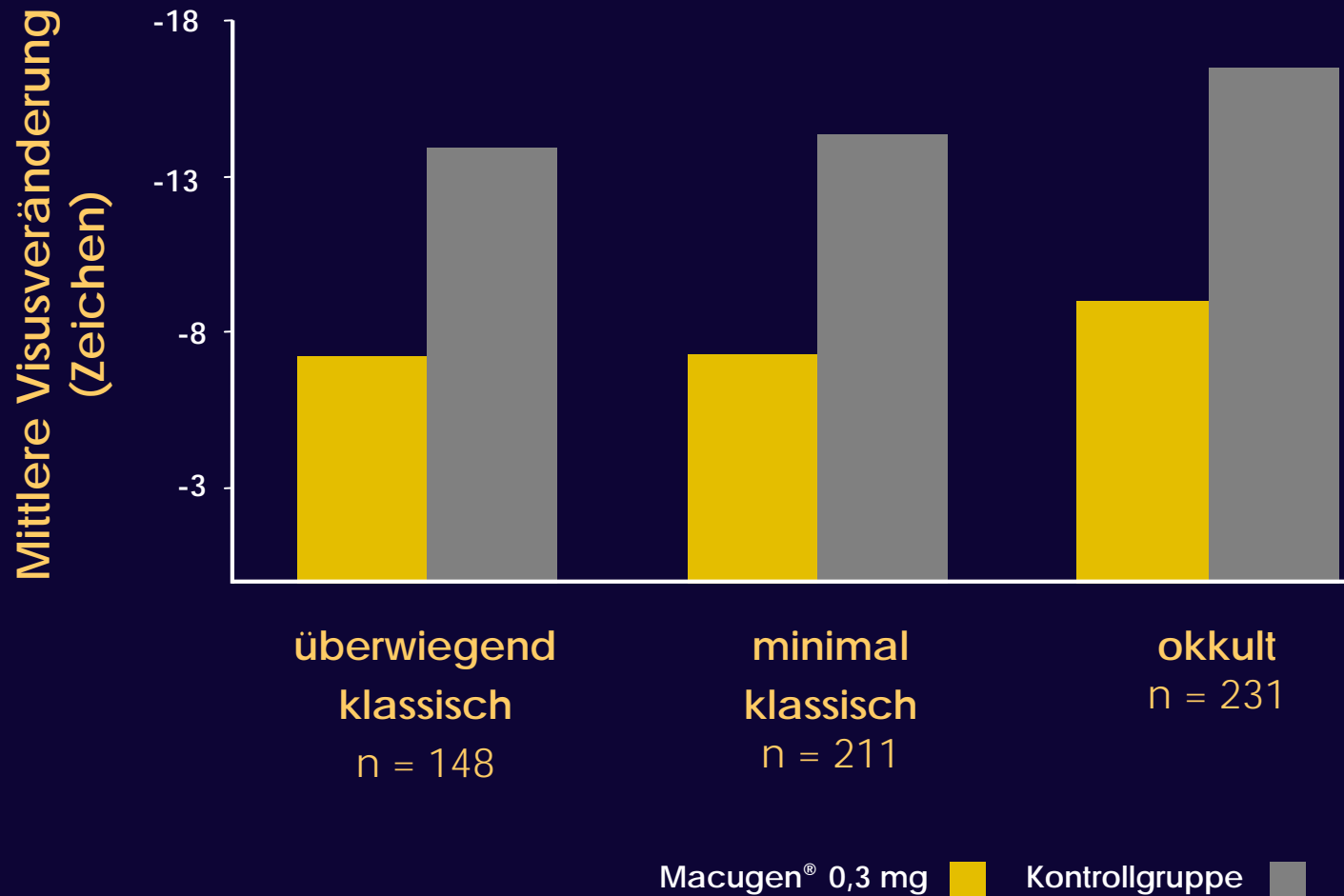
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

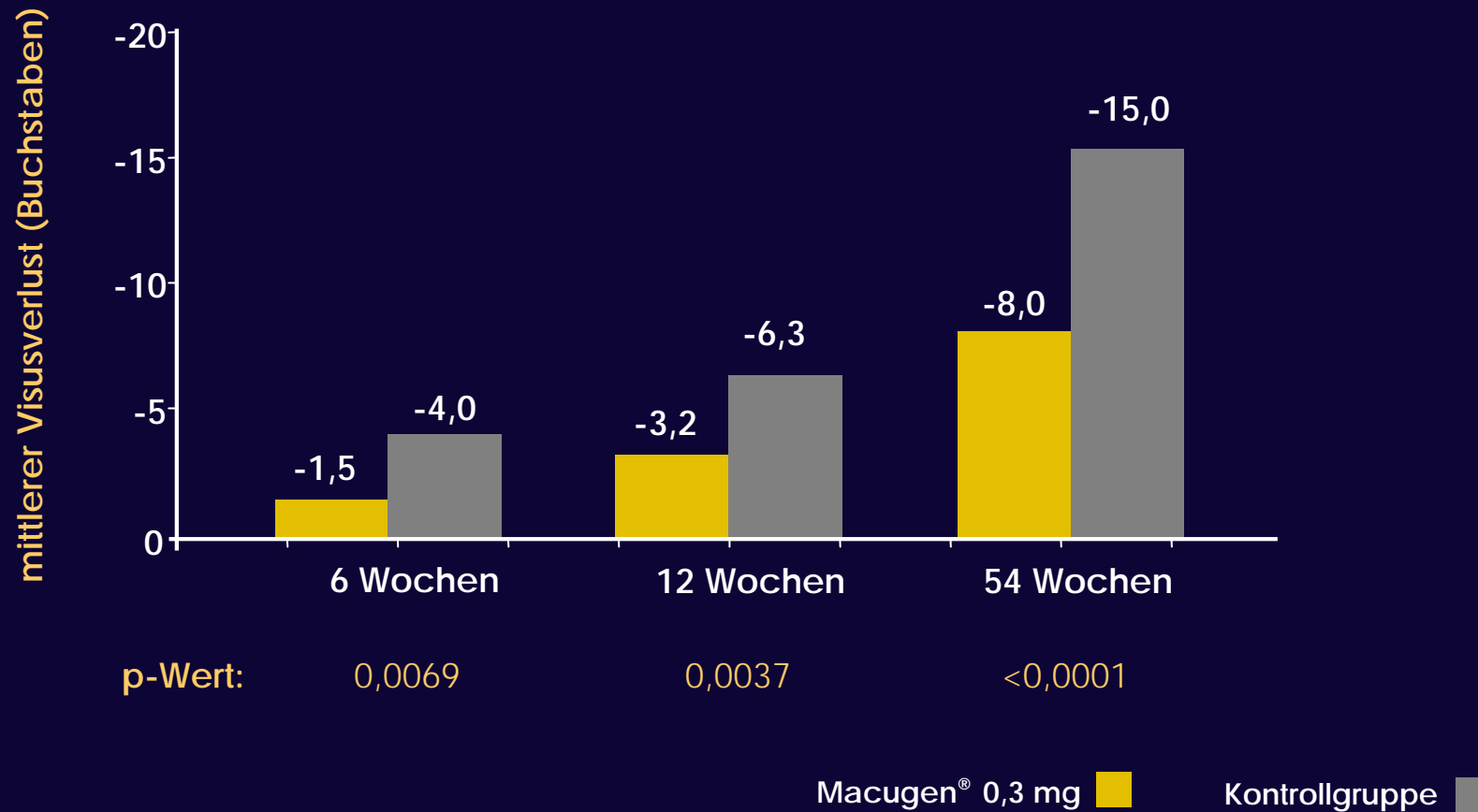
Evangelos S. Gragoudas, M.D., Anthony P. Adamis, M.D.,
Emmett T. Cunningham, Jr., M.D., Ph.D., M.P.H., Matthew Feinsod, M.D.,
and David R. Guyer, M.D., for the VEGF Inhibition Study
in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group

Bei allen angiographischen Formen der feuchten AMD wirksam



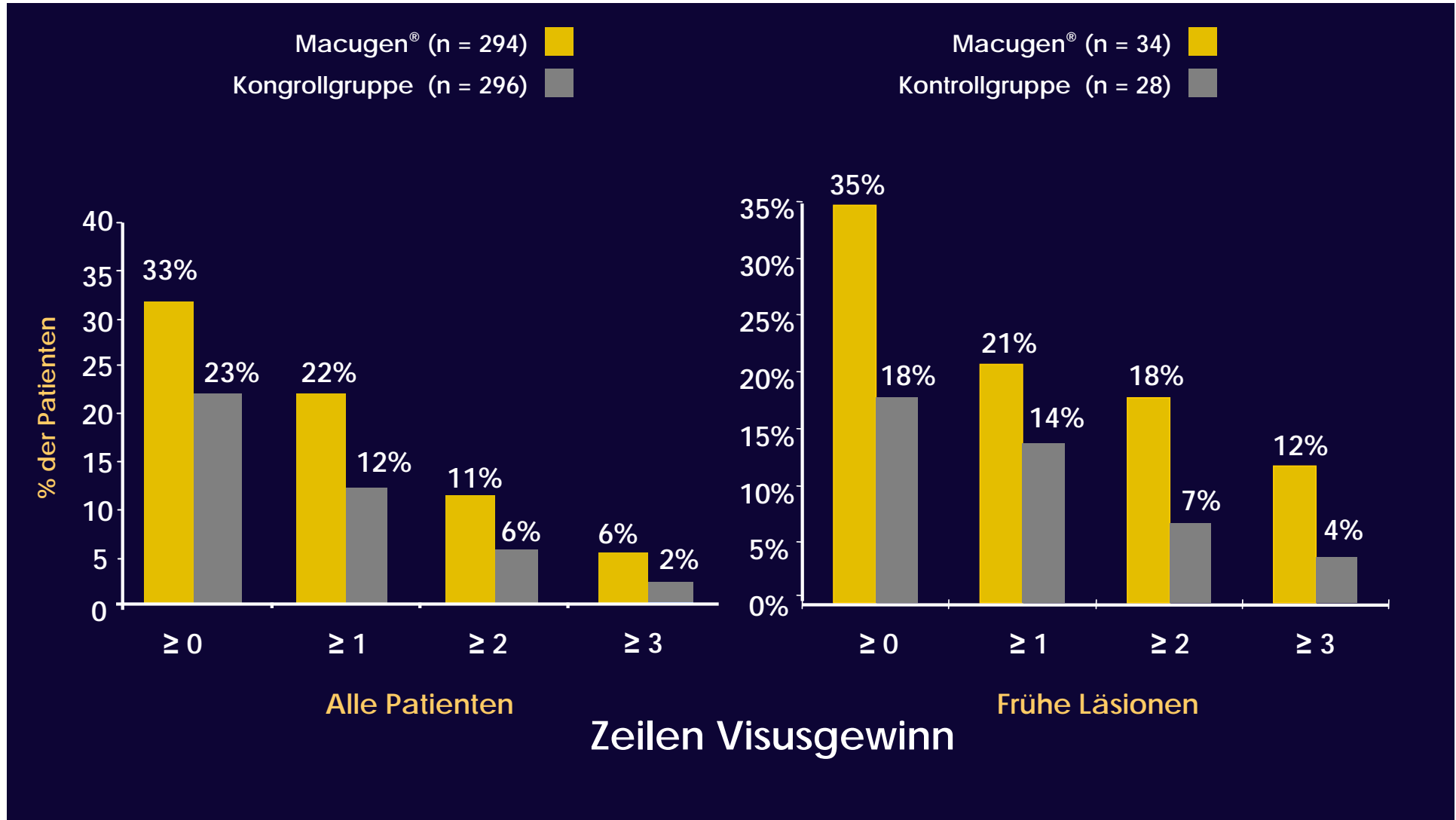
Quelle: Gragoudas et al.; Pegaptanib zur Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration; N Engl. J Med. 2004; 35: 2805-16

Bereits nach 6 Wochen zeigte Macugen[®] eine Wirksamkeit



Quelle: Gragoudas et al.; Pegaptanib zur Behandlung der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration; N Engl. J Med. 2004; 35: 2805-16

Bei früherer Behandlung kommt es bei mehr Patienten zu einem deutlichen Visusgewinn



Quelle: The V.I.S.I.O.N. Clinical Trial Group; Enhanced Efficacy Associated with Early Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Pegaptanib Sodium; Retina 2005; 25: 815-827

“Macugen (VISION) – Lucentis (MARINA)”

1. Vergleiche von Studien unterschiedlicher Patientenkollektive sind generell fraglich:
=> Responderrate der Placebo-Gruppe aus MARINA (62%)
ist ähnlich der Verum-Gruppe in TAP (67%) !
2. Auch Vergleichbarkeit der Studiendaten zu Macugen u. Lucentis ist durch unterschiedliche Patientenkollektive limitiert:
 - Subtypen (VISION: PC, MC, OC)
(MARINA: MC, OC)
 - Krankheitsstadien (alle Stadien vs. frühe Stadien)
 - Einschluß / Ausschluß von Atrophien

Gegenüberstellung "Macugen - Lucentis"

(RETINA, 2005, vs. vorläufige Daten zum MARINA-trial)

1. Vergleichbarer Behandlungserfolg nach 1 Jahr

Responderraten (Verlust < 15 Buchstaben)

Lucentis: 95% vs. 62% (sham); = **ratio 1,53**

Macugen, früh: 76% vs. 50% (sham); = **ratio 1,52**

2. Vergleichbarer relativer Visusgewinn

Lucentis: ca. 17 Buchstaben Gewinn vs. sham
(+ 7 Lucentis; - **10 sham**)

Macugen, früh: ca. 13 Buchstaben Gewinn vs. sham
(- 4 Macugen; - **17 sham**)

