

Ophthalmologie 2019 · 116:838–849
<https://doi.org/10.1007/s00347-019-00947-z>
 Online publiziert: 6. August 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2019



C. Cursiefen^{1,2} für das EVI Steering Board · F. Cordeiro³ für das EVI Steering Board ·
 J. Cunha-Vaz^{4,5} für das EVI Steering Board · T. Wheeler-Schilling⁶ für das EVI
 Steering Board · H. P. N. Scholl^{7,8,9} für das EVI Steering Board

¹ Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

² Zentrum für Molekulare Medizin Köln (CMMC), Universität zu Köln, Köln, Deutschland

³ Imperial College London, London, Großbritannien

⁴ Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI), Coimbra, Portugal

⁵ Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

⁶ European Vision Institute (EVI), Brüssel, Belgien

⁷ Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel (IOB), Basel, Schweiz

⁸ Augenklinik, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

⁹ Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Forschungs- und Entwicklungsbedarf in der Augenheilkunde („Unmet needs“)

Ein konsensbasierter Fahrplan des European Vision Institute (EVI) für die Jahre 2019 bis 2025

Das Sehen ist die wichtigste Sinnesfunktion; >30 % des menschlichen Gehirns sind an der Verarbeitung visueller Informationen beteiligt. Entsprechend fürchtet sich die Allgemeinbevölkerung unter allen möglichen Formen von Behinderung am meisten vor einem Sehverlust [1]. Die Augenheilkunde ist prinzipiell ein sehr erfolgreiches Fachgebiet der Medizin, in dem zahlreiche Patienten behandelt werden können. Bei vielen Patienten gelingt es, das Sehvermögen wiederherzustellen oder zu erhalten. Dennoch gibt es Felder, auf denen das pathophysiologische

Verständnis und in der Folge auch die Behandlungsoptionen unzureichend sind.

Nur Forschung und medizinischer Fortschritt können diesen Verbesserungsbedarf befriedigen. Zu den relevanten Krankheitsgruppen mit hoher Prävalenz zählen das Glaukom, degenerative Erkrankungen der Netzhaut, das trockene Auge, Hornhautdystrophien, Katarakt und Refraktionsfehler.

Das European Vision Institute (EVI) ist eine renommierte „Denkfabrik“ für ophthalmologische Forschung in Europa. Nach internen Diskussionen fiel der Entschluss, den Forschungs- und Entwicklungsbedarf in der Augenheilkunde zu definieren, der im Zeitraum von 2019 bis 2025 realistischere angegangen werden kann.

Die ermittelten Forschungslücken sollten politischen Entscheidungsträgern, der Wirtschaft und den Hochschulen Orientierung in ihren Anstrengungen geben, vermeidbare Blindheit bestmöglich zu verhindern.

Im vorliegenden Beitrag wird der ophthalmologische Forschungs- und Entwicklungsbedarf in folgenden Bereichen beschrieben: Glaukom, Netzhautdystrophien, diabetische Retinopathie, trockenes Auge, Hornhauterkrankungen und Katarakt- sowie refraktive Chirurgie. Darüber hinaus werden realisierbare Forschungsprojekte auf diesen Feldern diskutiert.

Forschungsbedarf in Bezug auf Glaukome

Vom Augeninnendruck unabhängige Therapien (insbesondere Neuroprotektion)

Die Zahl der Wirkstoffe für die medikamentöse Behandlung des Glaukoms ist beschränkt, da pharmakotherapeutisch gegenwärtig nur wenige Wirkmechanismen genutzt werden. Gegenwärtig zielen alle Therapien auf eine Beeinflussung des Augeninnendrucks (in-

Dieser Artikel erscheint parallel in der Zeitschrift *Ophthalmic Research* in englischer Sprache. S. Karger AG übernimmt keine Haftung für durch die Übersetzung entstandene mögliche Fehler oder Ungenauigkeiten. Der englische Artikel ist urheberrechtlich geschützt. Eine weitere Nutzung oder Verbreitung erfordert das schriftliche Einverständnis des S. Karger Verlags.

Die Mitglieder des EVI Steering Boards werden am Beitragsende gelistet.

Hier steht eine Anzeige.



traokulärer Druck [IOD]) durch Verringerung der Kammerwasserbildung oder Erhöhung der Drainage aus dem Auge. Man weiß jedoch, dass die Erkrankung bei manchen Patienten fortschreitet, obwohl der IOD ausreichend gesenkt wurde [2]. In einer ähnlichen Konstellation weisen manche Patienten nie einen erhöhten IOD auf, haben aber offenbar ein fortschreitendes Glaukom („Normaldruckglaukom“; [3]). Eine weitere Untergruppe spricht entweder nicht auf topische augendrucksenkende Therapien an oder toleriert deren Nebenwirkungen nicht. Alle diese Abweichungen deuten darauf hin, dass der zugrunde liegende Vorgang der Neurodegeneration durch eine IOD-Senkung nicht vollständig verhindert wird und dass folglich medikamentöse Strategien zum IOD-unabhängigen Schutz vor der glaukomatösen Neurodegeneration fehlen und entwickelt werden müssen. Daraus könnte sich eine frühe Methode zur Prävention des Einsetzens sekundärer neurodegenerativer Prozesse ergeben, außerdem eine letzte Hoffnung für Patienten, denen keine weiteren Behandlungsoptionen bleiben.

Surrogatendpunkte

Die Progression eines Glaukoms verläuft oft langsam, zudem kann es bis zur zuverlässigen Detektion und Bestätigung in der Gesichtsfelduntersuchung viele Jahre dauern. Die Wirksamkeit neuer Therapien anhand eines Gesichtsfelderhalts zu belegen ist folglich ein langwieriges und teures Unterfangen, im Rahmen klinischer Studien ist es nicht selten zu teuer. Daher wird in den meisten klinischen Glaukomstudien nur der Augeninnendruck als Ergebnisparameter herangezogen. Der sehkraftbezogene Nutzen für den Patienten wird dann aus den Ergebnissen von Studien wie der Ocular Hypertension Treatment Study [2] abgeleitet. Es besteht ein ungedeckter Bedarf an Surrogatmarkern der Glaukomprogression, die anstelle der Gesichtsfelduntersuchung verwendet werden können, um die Dauer klinischer Studien zu verkürzen und ihre Kosteneffektivität zu steigern, ohne die Qualität der gewonnenen Informationen zu schmälern. Eine vielversprechende Entwicklung in den letz-

ten 10 Jahren war, dass bezüglich dieser Funktion Biomarkern aus der Bildgebung beträchtliche Aufmerksamkeit zuteilwurde [4].

Bessere Ergebnisparameter für klinische Studien

Die verwendeten Ergebnisparameter für das Glaukom sind gegenwärtig in vielerlei Hinsicht nicht optimal. Die Gesichtsfelduntersuchung als aktueller „Goldstandard“ hängt von der Fähigkeit des Patienten ab, den Test zu absolvieren. Sie setzt ein gewisses Lernvermögen sowie körperliche und geistige Fähigkeiten voraus. Offenkundig ist auch die signifikante Verzögerung, mit der Störungen des Gesichtsfelds nach einer beträchtlichen Abnahme der retinalen Nervenfaserschicht auftreten, zu einem Zeitpunkt, wenn die Verhinderung der Neurodegeneration evtl. weniger wirksam ist [5]. Es werden neue Endpunkte benötigt, die die frühesten Krankheitsstadien abbilden, ohne dass eine Beeinträchtigung des Sehvermögens oder eine Schädigung struktureller Wege abgewartet werden muss. Universelle Biomarker, die Patienten ohne IOD-Erhöhung erfassen, sind wahrscheinlich von höchstem Wert, so etwa die objektive Visualisierung einer fortschreitenden Verschmälerung der Nervenfaserschicht, die mit dem Verlust des Sehvermögens bei Glaukom eindeutig pathophysiologisch zusammenhängt [6]. Kommende bildgebende Verfahren mit In-vivo-Darstellung von Zellen und mit hoher Auflösung sind spannende neue Forschungsmethoden, die erschlossen werden, um den zugrunde liegenden Verlust retinaler Ganglienzellen zu detektieren, bevor eine klinische Relevanz erreicht ist [7–9].

Frühe Diagnose mit hoher Spezifität und Sensitivität

Die Möglichkeit, das frühe Glaukom zuverlässig zu diagnostizieren, ist ein klinisches Ziel, das noch nicht erreicht wurde. Die Überschneidung zwischen okulärer Hypertension und Glaukom führt dazu, dass zahlreiche Patienten über viele Jahre beobachtet werden und täglich Augentropfen verwenden, obwohl sich bei

ihnen im Laufe des Lebens keine klinisch relevante Erkrankung entwickeln wird. Die Gefahr besteht jedoch darin, dass ein Verlust des Sehvermögens, wenn er sich ereignet, gegenwärtig irreversibel ist. Verschiedene Entwicklungen zeigen, dass die aktuellen Biomarker modifiziert werden können, um ihre Sensitivität für die frühe Erkrankung zu erhöhen, dies gilt unter anderem für abgewandelte Protokolle der Gesichtsfelduntersuchung [10] und die Visualisierung der makulären Ganglienschicht und Nervenfaserschicht [11]. Neue Verfahren sind allerdings rar. Eine zunehmend sichere Erkenntnis, welche die Diagnose komplexer machen könnte, ist, dass das Glaukom in einem Spektrum altersassoziierter neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit liegt, die ebenfalls mit einer Verschmälerung der retinalen Nervenfaserschicht zusammenhängen [12, 13], aber wahrscheinlich nicht von einer Senkung des Augeninnendrucks profitieren.

IOD-Telemetrie

Bei einmaligen Bestimmungen des Augeninnendrucks in der klinischen Praxis ist es in vielerlei Hinsicht wahrscheinlich, dass diese irreführend sind. Zunächst variiert der IOD im Laufe von Sekunden, Tagen oder Monaten [14]. Wird ein Patient zu einer anderen Tageszeit untersucht als bei einem vorausgehenden Termin, sind die Ergebnisse folglich nicht vergleichbar. Des Weiteren werden Ausschläge hoher Drücke in den Sprechzeiten möglicherweise nicht erfasst. Zweitens können viele Faktoren die in der Klinik erfassten Werte beeinflussen, so etwa die Messmethoden oder die Person, die sie ausführt, aber auch physiologische Faktoren wie eine Änderung der Körperhaltung [15], körperliche Aktivität [16] oder manche systemische Medikationen. Diese Faktoren weisen auf die klinische Notwendigkeit hin, die Verfügbarkeit von Geräten zur kontinuierlichen Augeninnendruckmessung auszuweiten [17]. Solche Messungen geben dem Arzt eine genauere Vorstellung davon, welcher Spannweite von IOD-Werten der Sehnerv ausgesetzt ist. Zudem gewinnt er einen umfassenderen Eindruck vom

Ansprechen des einzelnen Patienten auf eine bestimmte Therapie.

Mehr MIGS-Verfahren mit belegter (langfristiger) Wirksamkeit

Operationsverfahren wie die Trabekulektomie und das Einsetzen von Drainageimplantaten sind seit Jahrzehnten der Stützpfiler der operativen Glaukomtherapie. Allerdings ist nicht bei allen Patienten eine so drastische Druckreduktion nötig. Zudem gehen die Verfahren mit dem Risiko einer Kataraktbildung, Hypotonie und Endophthalmitis einher. Die minimal-invasive Glaukomchirurgie („minimally-invasive glaucoma surgery“ [MIGS]) ist ein Bereich der Chirurgie, der entwickelt wurde, um die Kataraktchirurgie zu erweitern [18]. Angesichts der Häufigkeit von Kataraktoperationen hat sich die Einbringung kleiner Implantate, etwa zur Umgehung des Trabekelwerks [19] oder zur Drainage in den Suprachilarräum [20], zu einem gängigen Verfahren entwickelt, mit dem die Häufigkeit der Applikation von Augentropfen für den Patienten nach Operation verringert werden soll. Betrachtet man jedoch das kleine Lumen solcher Implantate, ist denkbar, dass deren Haltbarkeit limitiert ist. Entsprechend sind Langzeit-Follow-up-Studien erforderlich, die die Sicherheit und langfristige Wirksamkeit dieser Verfahren bestätigen. Da die Winkelkonfiguration anatomisch und pathologisch variiert, wird ein breiteres Spektrum solcher chirurgischer Verfahren für die dauerhafte IOD-Senkung gebraucht, auch für kompliziertere Fälle wie das Winkelblockglaukom und eine Sekundärerkrankung.

Forschungsbedarf bezüglich der Netzhautdystrophien

Angeborene degenerative Erkrankungen der Netzhaut (Netzhautdystrophien; „inherited retinal degenerative diseases“ [IRD]) sind eine genetisch und phänotypisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die die Funktion der Photorezeptoren beeinträchtigen [21]. In der Regel führen sie früh im Leben zu schweren Sehstörungen oder Blindheit, zudem sind sie die Hauptursache für

Ophthalmologie 2019 · 116:838–849 <https://doi.org/10.1007/s00347-019-00947-z>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

C. Cursiefen für das EVI Steering Board · F. Cordeiro für das EVI Steering Board · J. Cunha-Vaz für das EVI Steering Board · T. Wheeler-Schilling für das EVI Steering Board · H. P. N. Scholl für das EVI Steering Board

Forschungs- und Entwicklungsbedarf in der Augenheilkunde („Unmet needs“). Ein konsensbasierter Fahrplan des European Vision Institute (EVI) für die Jahre 2019 bis 2025

Zusammenfassung

Zielsetzung. Bestimmung des Forschungs- und Entwicklungsbedarfs, der in den nächsten Jahren (2019–2025) realistischere angegangen werden kann, und Beschreibung möglicher Forschungswege, um diesen Herausforderungen zu begegnen.

Methoden. Die Ergebnisse eines Konsensusprozesses im European Vision Institute (EVI, Brüssel) werden zusammengefasst. Folgende Themengebiete werden behandelt: Glaukom, Netzhautdystrophien, diabetische Retinopathie, trockenes Auge, Hornhauterkrankungen, Katarakt- und refraktive Chirurgie.

Ergebnisse. Der Forschungsbedarf in den genannten Krankheitsbereichen wird erörtert, realisierbare Forschungsprojekte werden skizziert.

Schlussfolgerungen. Beträchtliche Fortschritte auf dem Gebiet der Augenheilkunde und in den für Patienten relevanten Ergebnissen sind in der nahen Zukunft möglich.

Schlüsselwörter

Forschung · Roadmap · Forschungs- und Entwicklungsbedarf · Bevorstehende Herausforderungen · Augenheilkunde

Unmet research and developmental needs in ophthalmology. A consensus-based road map of the European Vision Institute for 2019–2025

Abstract

Purpose. To define unmet needs in ophthalmology which can realistically be addressed in the next years (2019–2025) and to describe potential avenues for research to address these challenges.

Methods. Outcomes of a consensus process within the European Vision Institute (EVI, Brussels) are outlined. Disease areas which are discussed comprise glaucoma, retinal dystrophies, diabetic retinopathy, dry eye disease, corneal diseases, cataract and refractive surgery.

Results. Unmet needs in the mentioned disease areas are discussed and realistically achievable research projects outlined.

Conclusion. Considerable progress can be made in the field of ophthalmology and patient-relevant outcomes in the near future.

Keywords

Research · Road map · Research and developmental needs · Forthcoming challenges · Ophthalmology

Blindheit im rechtlichen Sinne bei Erwachsenen im erwerbsfähigen Alter in England und Wales, mittlerweile noch vor der diabetischen Retinopathie [22]. Kürzlich hat die American Academy of Ophthalmology Empfehlungen für die klinische Untersuchung von Patienten mit IRD veröffentlicht [23]. Die Behandlungsmöglichkeiten sind – wie bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen – beschränkt. Es besteht aber die Aussicht auf neue therapeutische Ansätze, unter anderem im Bereich der Gentherapie, Stammzelltherapie, Optogenetik und

Netzhautimplantate. Viele dieser Ansätze sind in die klinische Entwicklungsphase eingetreten, und Netzhautimplantaten wurde in Europa und den Vereinigten Staaten die Marktzulassung erteilt ([21, 24]; **Abb. 1**).

Bislang wurden 271 Krankheitsgene identifiziert [25]. Eine genetische Analyse, bei der die codierenden Regionen dieser Gene mithilfe der Panel-Diagnostik sequenziert werden, ermöglicht die Identifikation der genetischen Ursache bei etwa zwei Dritteln der Patienten [26]. Nun muss die Testsensitivität so erhöht

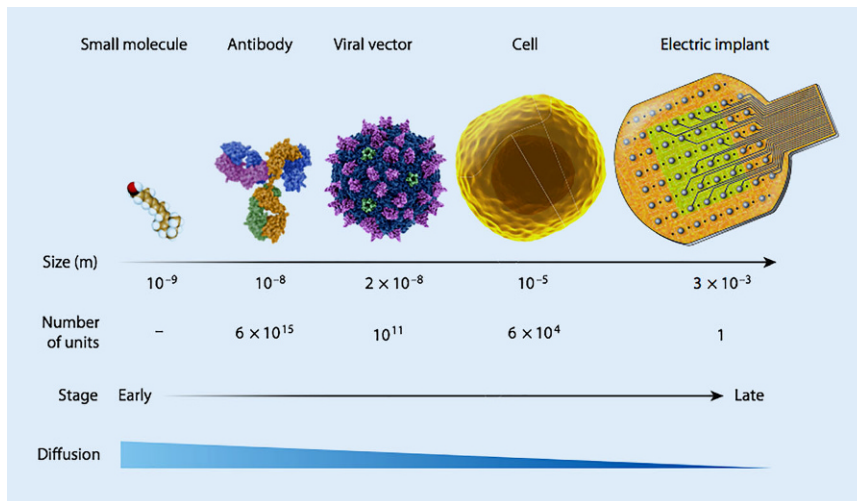


Abb. 1 ▲ Gegenwärtig eingesetzte und geplante Therapeutika für die Behandlung von Erkrankungen, die zur Blindheit führen. Die ungefähren physischen Größen überspannen 6 log-Einheiten. Die Anzahl der ins Auge eingebrachten Therapeutika umfasst 15 log-Einheiten. Die ungefähre Größe und Anzahl ist jeweils unter den Therapeutika angegeben. Komplexität und technische Raffinesse der Therapeutika nehmen mit der Größe zu, ebenso die Schwierigkeit der Behandlung auf einer großen Netzhautfläche in vivo. Die Eigenschaften der verschiedenen Therapeutika sind unter den Bildern aufgeführt. (Aus [24])

werden, dass bei einem höheren Anteil an Patienten eine Identifikation der pathogenen Mutationen gelingt. Bessere Sequenzierungsmethoden müssen Einzug in die Forschung und Diagnostik halten. Erforderlich ist auch eine bessere Feststellung, welche seltenen Varianten tatsächlich die Erkrankung bedingen, zudem die Ermittlung genetischer Modifikatoren der Krankheitschwere. Zuletzt muss insgesamt der Zugang zur molekulargenetischen Diagnostik, Testauswertung und genetischen Beratung erleichtert werden; das schließt verbesserte Zahlungsmechanismen und eine häufigere Übernahme der Untersuchungskosten ein [27].

Krankheitsmodelle werden benötigt, um die Pathophysiologie sowie die grundlegenden Mechanismen der IRD besser verstehen zu können, um neue Ansatzpunkte für Therapien zu identifizieren und um die prinzipielle Durchführbarkeit therapeutischer Strategien zu beweisen [27]. Als Säugetiermodell wird am häufigsten die Maus eingesetzt. Allerdings bestehen Unterschiede in der Zusammensetzung der Netzhautzelltypen, in der zelltypspezifischen Genexpression und in der makroskopischen Organisation der Netzhaut, welche die Übertragung der Erkenntnisse auf

den Menschen stark einschränken [24]. Die Züchtung menschlicher Netzhautorganoiden unter Verwendung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPSC) bietet eine Arbeitsgrundlage für die Erforschung von IRD, zu denen es kein relevantes Tiermodell gibt oder für die die menschlichen Mutationen noch nicht in einem Tiermodell nachgestellt wurden [24, 27]. Des Weiteren haben sich iPSC-Modelle beim Beweis der prinzipiellen Durchführbarkeit als nützlich erwiesen, wenn ein Tiermodell fehlt. So hat etwa die iPSC-basierte Validierung der Genadditionstherapie („gene augmentation“) als therapeutische Strategie bei Chorioideremie zur FDA-Genehmigung einer klinischen Phase-I/II-Studie (NCT02341807) geführt [27].

Die kürzlich erfolgte FDA-Zulassung der Genadditionstherapie für RPE65-assoziierte IRD mit adenoassoziierten Viren (AAV) ist ein bedeutender Meilenstein und deutet darauf hin, dass ähnliche Ansätze in der Behandlung vieler anderer genetischer IRD-Formen verfolgt werden können [28]. Noch nicht möglich ist allerdings der gezielte zellspezifische Gentransfer, insbesondere weil die menschliche Netzhaut etwa 100 verschiedene Zelltypen umfasst, die bestimmte synaptische Verknüpfungen bilden und

in funktionell unterschiedliche Mikroschaltkreise eingebunden sind [29]. In diesem Zusammenhang ist es aktuell gelungen, eine Bibliothek von 230 AAV zu entwickeln, jedes mit einem anderen künstlichen Promotor ausgestattet. Die meisten dieser Promotoren sind einem optogenetischen Instrument vorgeschaltet, das an einen Fluoreszenzmarker gekoppelt ist. Das markierte optogenetische Instrument ermöglicht sowohl die Identifikation als auch die Beeinflussung bestimmter Zelltypen [30]. Noch ungeklärt ist auch, auf welchem Weg sich Genprodukte am besten in die Zielzellen transferieren lassen, beispielsweise subretinal oder durch intravitreale Injektion [21].

Obwohl unumstritten ist, dass IRD typischerweise fortschreiten, fehlen Studien zum natürlichen Verlauf. Die Studien ProgStar [31] und RUSH2A sind Beispiele für die Untersuchung der Krankheitsprogression in einem multizentrischen Ansatz. Für die Therapieentwicklung und klinische Überwachung von Patienten ist es notwendig, verlässliche Ergebnisparameter, Endpunkte und/oder Biomarker zu entwickeln und zu validieren, die wichtige Ansatzpunkte für die Beobachtung und Beeinflussung darstellen können, sowohl in den frühestmöglichen Stadien des degenerativen Prozesses als auch allgemein im Erkrankungsverlauf [27]. Solche Ergebnisparameter oder Biomarker müssen in einem relativ kurzen Zeitraum – nicht mehr als 2 bis 3 Jahre – eine Änderung zeigen. Das bedeutet auch, dass Funktionstests für das foveale Sehen benötigt werden, die über die Sehschärfe hinausgehen. In der ProgStar-Studie lag die Schätzung für den Verlust von 3 Zeilen auf einer ETDRS-Sehschärfetafel in der spezifischen Population von Patienten mit Stargardt-Krankheit bei 27 Jahren [32]. Des Weiteren muss die Beziehung zwischen Photorezeptorstruktur und Sehvermögen besser verstanden werden. Auf diesem Weg soll erfasst werden, welche Beziehung zwischen Genotyp und klinischem Phänotyp besteht und wie viele Photorezeptoren und andere retinale Neuronen wiederhergestellt werden müssen, um eine brauchbare Sehkraft zu erreichen [27].

Forschungsbedarf bezüglich der diabetischen Retinopathie

Die diabetische Retinopathie (DR) ist eine häufige Folgeerkrankung des Diabetes. Durch ihre visusbedrohenden Komplikationen, wie etwa das Makulaödem und die proliferative Retinopathie, kann sie zum Sehverlust führen. Tatsächlich ist die DR die Hauptursache für den Verlust des Sehvermögens bei Erwachsenen im erwerbsfähigen Alter [33].

Jüngere therapeutische Fortschritte, insbesondere bezüglich der intravitrealen Applikation von Angiogenesehemmern, haben neue Behandlungsperspektiven eröffnet [34, 35]. Da die Behandlung jedoch fortgeschrittenen, visusbedrohenden Krankheitsstadien vorbehalten bleibt und die Erfolgsrate unbefriedigend ist, besteht die dringende Notwendigkeit, die anfänglichen Veränderungen bei DR und ihr Fortschreiten zu verstehen, um mit der Behandlung bereits vor einem Sehverlust beginnen zu können [36, 37]. Die Herausforderung besteht darin, gegen die Krankheitsprogression vorzugehen und sie aufzuhalten, bevor sich Komplikationen entwickeln oder – zumindest – sobald ihr Auftreten zu erwarten ist.

Die DR verläuft nicht linear und ihre Progression unterscheidet sich interindividuell, wobei die Zeitspanne bis zur Entwicklung visusbedrohender Komplikationen bei manchen Patienten viel kürzer ist als bei anderen. Die Krankheitsaktivität und ihr Fortschreiten unterscheiden sich von Patient zu Patient [38].

Bekanntermaßen bestimmen die Dauer des Diabetes und der Grad der metabolischen Kontrolle die Entwicklung der DR. Diese Risikofaktoren erklären aber nicht, warum die Entwicklung und Progressionsrate der Retinopathie bei verschiedenen Individuen mit Diabetes eine so hohe Variabilität aufweisen. Bei vielen Patienten mit Diabetes entwickeln sich auch nach vielen Krankheitsjahren nie visusbedrohende Netzhautveränderungen, während diese bei anderen Patienten rasch fortschreiten.

Drei Hauptphänotypen der DR-Progression wurden identifiziert: Einer ist charakterisiert durch ein langsames Fortschreiten, bei dem evtl. nur eine Neurode-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

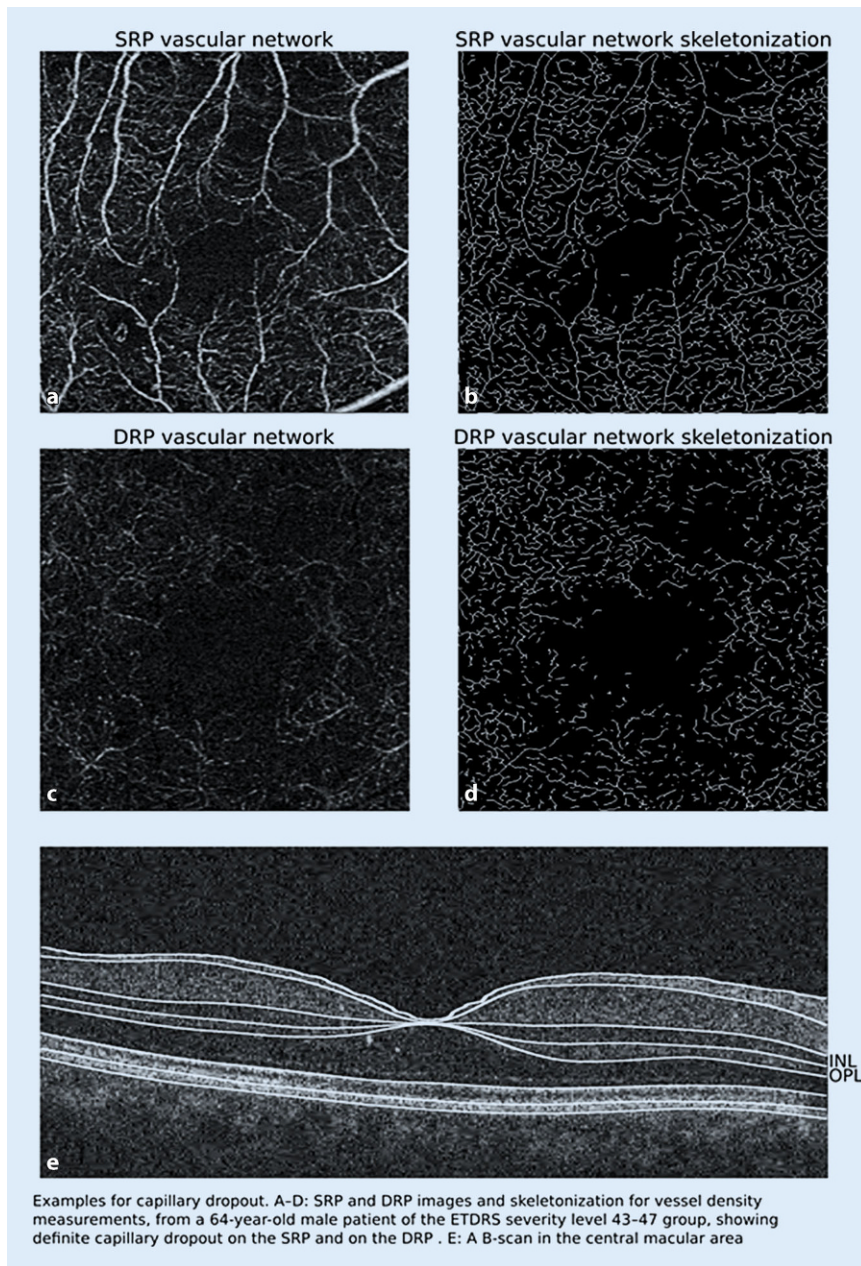


Abb. 2 ▲ Beispiel für Kapillarausfall. a–d SRP- und DRP-Bilder sowie Skelettierung für Gefäßdichtemessungen bei einem 64-jährigen Patienten aus der Gruppe mit ETDRS-Schweregrad-Score von 43 bis 47. Zu sehen ist ein sicherer Kapillarausfall im SRP und DRP. e B-Bild des zentralen Makulabereichs. DRP „deep retinal plexus“ (tiefer retinaler Gefäßplexus), SRP „superficial retinal plexus“ (oberflächlicher retinaler Gefäßplexus) (Mit freundlicher Genehmigung von S. Karger AG)

generation beobachtet wird; für die zweite Form ist die Entwicklung eines Ödems typisch, auch ohne relevante mikrovaskuläre Störung; der dritte Phänotyp ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Mikroaneurysmafluktuation und aktive mikrovaskuläre Läsionen [39–41]. In Follow-up-Studien entwickelten sich beim ersten Phänotyp nur selten visusbedrohende Komplikationen, während der zweite

Phänotyp mit einem relativ hohen Risiko der Makulaödementwicklung assoziiert war. Die dritte Form weist das höhere Risiko hinsichtlich der Entwicklung eines Makulaödems wie auch einer proliferativen Retinopathie auf. Dieser Phänotyp ist in der OCT-Angiographie (OCTA) am frühen Auftreten eines retinalen Kapillarausfalls erkennbar (▣ Abb. 2). Aktuelle Studien zeigen, dass der Kapillarausfall

und dessen Ausmaß die einzige Netzhautveränderung darstellt, die direkt mit dem Schweregrad der DR korreliert [42].

Mittlerweile ist klar, dass nur bei einer Untergruppe von Patienten mit Diabetes und Netzhautveränderungen zu erwarten ist, dass sie fortgeschrittene Stadien der Retinopathie erreichen und Gefahr laufen, im Laufe des Lebens einen Verlust des funktionellen Sehvermögens zu erleiden.

Daher ist es von wesentlicher Bedeutung, Biomarker für die Progression der DR hin zu visusbedrohenden Komplikationen zu identifizieren. Die wichtigsten Kandidaten sind die Mikroaneurysmafluktuation, berechnet auf Grundlage von Fundusfotografien, und der Kapillarausfall, gemessen mit der OCTA.

Erforderlich ist auch die Validierung von Biomarkern des sehschärfebezogenen Ansprechens auf eine Behandlung des diabetischen Makulaödems. Die Identifikation und Quantifizierung von extrazellulärer Flüssigkeit in den äußeren Netzhautschichten haben großes Potenzial, es sind aber weitere Studien notwendig, zudem praktikable und verbesserte Funktionstests des zentralen Sehverlusts [43–46].

Mittlerweile wird deutlich, dass die Ischämie (erkennbar am retinalen Kapillarschluss) die zentrale Veränderung bei DR ist. Sie bestimmt auch die Progression der DR zu schwerwiegenderen Krankheitsstadien [42]. Man geht davon aus, dass Therapien, die spezifisch an der lokalen Ischämie ansetzen, die Retinopathie stabilisieren; sie könnten auch die Progression der DR aufhalten. Eine Standardisierung von OCTA-Messungen des Kapillarausfalls und der Ischämie ist daher maßgeblich für die Beurteilung potenzieller Wirkstoffe, aber noch nicht erreicht.

Forschungsbedarf besteht unter anderem auch bezüglich der Identifikation von Veränderungen, welche charakteristisch für Augen mit Makulaödem sind, die auf intravitreale VEGF-Hemmer- oder Steroidinjektionen ansprechen. Man nimmt an, dass ein Überwiegen der lokalen Ischämie oder Entzündung entscheidend dafür sein kann, welche Augen auf diese verschiedenen Therapien stärker ansprechen. Auch in die-

sem Zusammenhang besteht ein klarer Bedarf an Methoden zur Erkennung dieser Veränderungen. Die Entnahme von Glaskörperproben zum Zeitpunkt der Injektionen und eine Schnellanalyse der Proben wären ideal, soweit sie ausreichend sicher ist [47, 48]. Analysen anderer Flüssigkeiten, etwa von Kammerwasser oder Tränenflüssigkeit, könnten aussichtsreiche Alternativen sein, soweit sie zuverlässige Ergebnisse liefern [49–51].

Forschungsbedarf in Bezug auf trockenes Auge, Augenoberflächenstörungen und Hornhauterkrankungen

Das trockene Auge [52] und Hornhauterkrankungen umfassen die häufigsten Augenerkrankungen, wegen derer Patienten den Augenarzt konsultieren. Zudem sind sie weltweit die zweithäufigste Ursache von Blindheit [53]. Auch wenn auf diesem Gebiet in mancherlei Hinsicht erhebliche Fortschritte erzielt wurden, gibt es einige wichtige Herausforderungen für die nächsten 5 Jahre.

Trockenes Auge

Der aktuelle Dry-Eye-Workshop (DEWS)-Bericht [52] fasst neue Fortschritte im Verständnis der Pathogenese und in der Therapie des trockenen Auges zusammen. Wichtige offene Fragen, die in naher Zukunft angegangen werden müssen, sind:

- **Optimierte topische antiinflammatorische Therapie:** Verschiedene Optionen für die Entzündungshemmung sind bereits auf dem Markt, unter anderem topische (unspezifische) Steroide, Ciclosporin und Integrinantagonisten. Dennoch werden besser verträgliche und wirksamere Therapien benötigt. Erreicht werden könnte dies mit unterschiedlichen Rezepturen und/oder neuen antiinflammatorischen/immunmodulierenden Wirkstoffen. Fortschritte sind von einer Translation auf dem Feld der Immunmodulation in Neurologie und innerer Medizin zu erwarten.
- **Schmerzlinderung:** Es werden neue Instrumente für die Diagnostik

und Behandlung des peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzes benötigt, eines neuen Hauptmerkmals bei Patienten mit trockenem Auge [52]. Erforderlich sind topische und systemische Therapien gegen Rezeptoren, die die Schmerzempfindung auslösen und verarbeiten. Bereits etablierte systemische Schmerztherapien müssen auf ihre Wirksamkeit bei Augenschmerz getestet werden. Ein Schlüsselaspekt ist in diesem Kontext das grundsätzliche Fehlen negativer Wirkungen auf die epitheliale Integrität und Wundheilung. Solche Substanzen wären auch in der refraktiven Chirurgie von hohem Wert (s. unten).

- **Tränenersatzmittel:** Eine Fülle von Substanzen ist bereits auf dem Markt. Gebraucht wird ein personalisierter Ansatz, um nur die Tränenfilmschichten zu substituieren, die beim jeweiligen Patienten betroffen sind, einzeln oder in Kombination. Die Tränenersatzmittel sollten konservierungsmittelfrei und lange wirksam sein. Forschungsbedarf besteht in der Diagnostik des individuellen Tränenfilmmangels wie auch bezüglich eines individualisierten Ansatzes zum Ersatz der beim einzelnen Patienten beeinträchtigten Schichten.
- **Blepharitis/Meibom-Drüsen-Funktionsstörung:** Die Meibom-Drüsen-Dysfunktion trägt zu 80 % der Fälle von trockenem Auge bei [52]. Eine ausreichende antiinflammatorische/lipidmodulierende lokale Therapie, die auch eine Aufhebung der Meibom-Drüsen-Obstruktion ermöglicht, fehlt weiterhin. Auch hier sind Fortschritte auf Basis immunmodulatorischer Methoden aus der Dermatologie, Neurologie und Rheumatologie denkbar.
- **Biomarker für Diagnostik und Beobachtung:** Die Ermittlung von Biomarkern und Surrogatmarkern sowie die konsekutive Entwicklung von Geräten für die Point-of-care-Testung und Bildgebung sind entscheidend für eine bessere und genauere Diagnostik und Stratifizierung von Krankheitssubtypen und Krankheitsaktivität. Die Verwendung dieser Instrumente

wird weiterhin eine personalisierte Anpassung der Behandlungsoptionen an jeden einzelnen Patienten in jeder individuellen Krankheitsphase ermöglichen. In der Zukunft sollten daraus Geräte für den Hausgebrauch hervorgehen, mit denen sich der Patient selbst testen kann.

Hornhaut

Die Hornhauttransplantation wurde in den letzten Jahren durch die Einführung moderner lamellärer Operationsverfahren wie der DMEK und DALK revolutioniert [54]. Diese ermöglichen eine sichere und wirksame Wiederherstellung des Sehvermögens in der Niedrigrisikosituation, z. B. bei Fuchs-Endotheldystrophie und Keratokonus mit sehr niedrigen Immunreaktionsraten [55]. Forschungsbedarf besteht hauptsächlich in Bezug auf vaskularisierte Augen mit hohem Risiko und Augen mit Mangel an Limbusstammzellen.

- **Topische anti(lymph)angiogene Wirkstoffe zur Verbesserung des Transplantatüberlebens in Augen mit hohem Risiko:** Präklinische und frühe klinische Studien belegen auf überzeugende Weise, dass die pathologische korneale Häm- und Lymphangiogenese bei der Auslösung von Immunreaktionen nach Hochrisikotransplantation eine Schlüsselrolle spielt [56]. Darüber hinaus ist klar erwiesen, dass ein therapeutisches Ansetzen an diesen (lymphatischen) Gefäßen das Transplantatüberleben verbessern kann [56, 57]. Dennoch gibt es noch keinen zugelassenen topischen Inhibitor der (Lymph-)Angiogenese in Form von Augentropfen für den vorderen Augenabschnitt und die Augenoberfläche [58], auch wenn bestimmte Substanzen bereits in Phase-III-Studien getestet wurden [59]. Neben der Förderung des Transplantatüberlebens gibt es einige weitere Indikationen der topischen Antiangiogenese an der Augenoberfläche [54, 57].
- **Gentherapie bei Hornhautdystrophien:** Hornhautdystrophien führen zu Seh-minderung, Blindheit und Schmerz. Auch wenn die genetischen Grundla-

gen immer besser verstanden werden [60], basieren die aktuellen Therapien weiterhin auf der lasergestützten oder mechanischen Chirurgie und sind mit hohen Rezidivraten und Kosten belastet. Die Genterapie, z. B. mit CRISPR/Cas-Ansätzen, könnte eine perfekte Lösung für die Behandlung der leicht zugänglichen Hornhautdystrophien sein.

- **Antiinflammatorische und antikollagenolytische Therapie, z. B. in der Keratoprothetik und bei rheumatischen Erkrankungen:** Einige mit systemischer Vaskulitis und rheumatologischen Erkrankungen assoziierte Störungen stehen mit Kollagenolyse und Einschmelzung der Hornhaut in Verbindung. Das Gleiche kann nach Transplantation einer künstlichen Hornhaut (Keratoprothese) geschehen. In diesem Kontext besteht ein ungedeckter Bedarf an topisch anwendbaren Wirkstoffen zur Keratolyseprävention. Ebenso werden besser tolerierte Biocorneae gebraucht, um den weltweiten Engpass an Spendergewebe zu überwinden (s. auch unten; [61]). Des Weiteren fehlen lokale Modulatoren der Wundheilung zur Vermeidung der Narbenbildung.
- **Neurotrophe Keratopathie: Nervenwachstumsfaktor (NGF) und mehr:** Obwohl bereits Augentropfen mit rekombinantem NGF als erstes Präparat für die Behandlung der neurotrophen Keratopathie (NK) auf dem Markt sind [62], ist ein besseres Verständnis der NK vonnöten. Zudem müssen weitere neurotrophe Wirkstoffe für den Fall eines Therapieversagens von NGF-haltigen Augentropfen entwickelt werden. Auch hier könnten Synergien mit der Neurologie helfen.
- **Therapien bei akutem und chronischem Hornhautödem:** Operative Therapiemethoden für Erkrankungen, die zum Hornhautödem und zur Blindheit führen, sind zwar verfügbar (DMEK; [54]), medikamentöse Ansätze, welche eine Transplantation verzichtbar machen, fehlen aber. Kürzlich wurde gezeigt, dass eine isolierte und temporäre korneale Lymphangiogenese zur beschleunigten

Rückbildung eines akuten Hornhautödems führt [63]. Hier besteht die Notwendigkeit, topische prolymphangiogene Wirkstoffe zu entwickeln, mit denen sich eine Ödemdrainage aus der Hornhaut induzieren lässt (■ Abb. 3).

- **Limbusstammzellmangel:** Das Konzept der (Limbus-)Stammzelltransplantation wurde ursprünglich in der Ophthalmologie entwickelt. Dennoch ist noch keine stammzellbasierte Therapie auf dem Markt, insbesondere nicht für bilateral betroffene Patienten [64]. Fortschritte sind in der Charakterisierung von Stammzellphänotypen zu verzeichnen [65]. Bedarf besteht weiterhin hinsichtlich der Entwicklung zuverlässiger Stammzelltherapien auch für bilaterale Erkrankungen. Des Weiteren sind Ansätze nötig, mit denen sich UV-induzierte Schäden an Stammzellen verhindern lassen, auch im Kontext eines Pterygiums [66].
- **Biomaterialien für den Ersatz von erkranktem Hornhautgewebe:** Weltweit besteht ein Mangel an Donorgewebe [61]. Des Weiteren sind chronisch-entzündliche Erkrankungen der Hornhaut und anterioren Oberfläche mit einer hohen Rate des Transplantatversagens assoziiert bei fast allen Formen von Hornhautgewebetransplantation bzw. -ersatz. Es besteht ein hoher Bedarf an Biomaterialien, die optisch klar sind, nicht enzymatisch abgebaut werden oder anschwellen und sich gut in das erkrankte Hornhautgewebe einfügen.

Bindehauterkrankungen

- **Therapien bei Metastasen und Rezidiven von Plattenepithelkarzinomen und Melanomen der Bindehaut:** Gegenwärtig gibt es keine Therapie für rezidivierende oder metastasierende maligne Tumorerkrankungen der Bindehaut wie das Plattenepithelkarzinom oder Melanom. Fortschritte könnten mithilfe onkologischer Ansätze aus dem nichtophthalmologischen Bereich möglich sein, z. B. mit Mausmodellen [67].

- **Antiinflammatorische Ansätze bei vernarbenden Erkrankungen der Augenoberfläche (okuläres Pemphigoid etc.):** Verschiedene Augenerkrankungen, die zur Erblindung führen, sind mit konjunktivaler Narbenbildung und Entzündung assoziiert, so etwa das okuläre bullöse Pemphigoid oder Steven-Johnson-Syndrom. Wirksame lokale Entzündungshemmer und/oder antifibrotische Wirkstoffe sind nicht verfügbar. Fortschritte sind mit antifibrotischen/antiinflammatorischen Substanzen aus anderen Fachbereichen der Medizin möglich.
- **Künstliche Bindehaut für die Rekonstruktion der Augenoberfläche:** Chronisch entzündliche (Autoimmun-)Erkrankungen der Bindehaut führen oft zur kornealen Blindheit und sind besonders schwer zu therapieren. Das begleitende Syndrom des trockenen Auges verhindert eine ausreichende Rekonstruktion der Hornhautoberfläche. Neue Verfahren für die Herstellung von Bindehauttransplantaten mit geringer Immunaktivität (z. B. autologe Zellkulturen oder Kulturen von aus iPSC abgeleiteten konjunktivalen Epithel- und Becherzellen auf immunologisch inerten Trägermembranen) müssen vor einem Transfer in die klinische Anwendung weiterentwickelt werden.

Forschungsbedarf in der Katarakt- und refraktiven Chirurgie

In der Kataraktchirurgie wurde in den vergangenen Jahrzehnten ein spektakulär hohes Sicherheits- und Wirksamkeitsniveau erreicht. Offene Fragen, die realistischere angegangen werden können, sind:

- **Phäno-/Genotypisierung von kongenitalen Katarakten,** um potenzielle medikamentöse Behandlungen oder Genterapien zu ermöglichen.
- **Presbyopie:** Füllmaterial für akkommodierende Linsen, die auch nach Kataraktoperation ein Sehen ohne Presbyopie ermöglichen, oder medikamentöse Ansätze für eine (temporäre) Kurzsichtigkeit werden

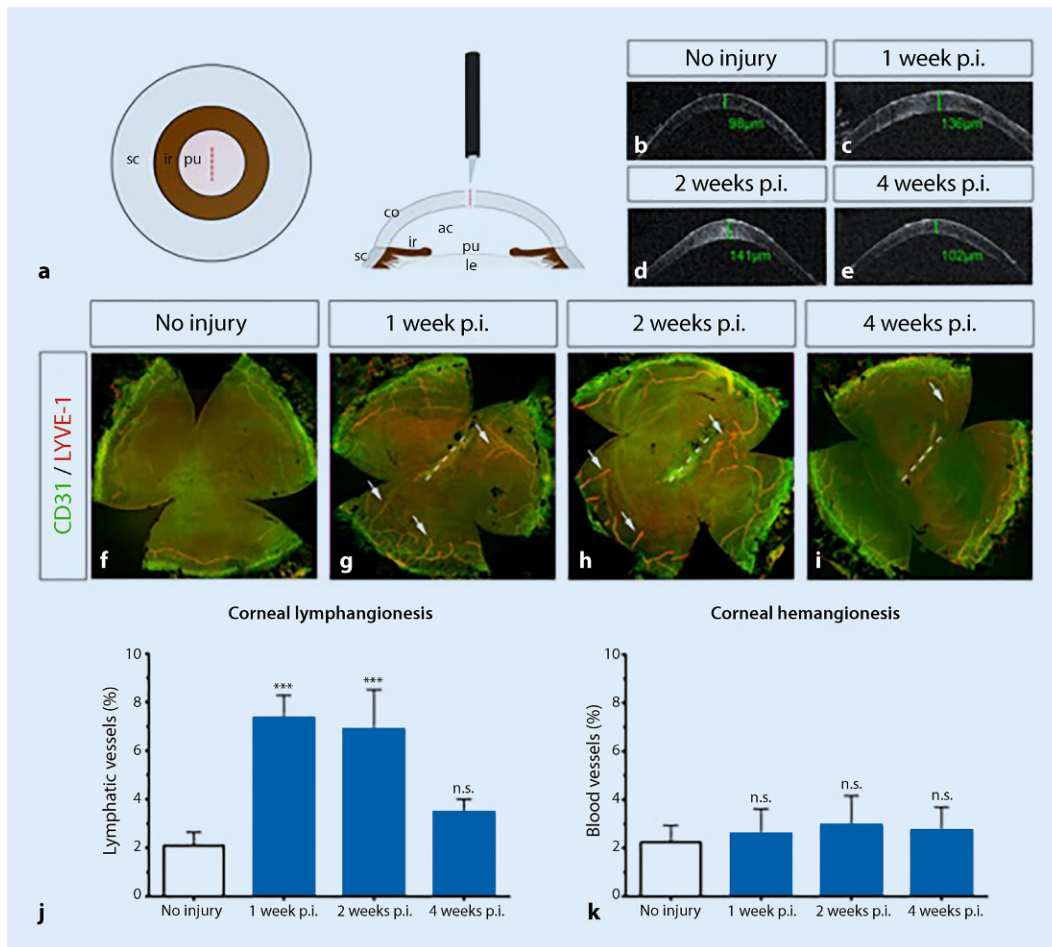


Abb. 3 ◀ Transiente isolierte Lymphangiogenese bei akutem Hornhautödem. Eine potenzielle neue Therapiestrategie bei akutem und chronischem Hornhautödem. **a** Inzisionsmodell zur Induktion isolierter kornealer Lymphangiogenese. **b–e** Spaltlampen OCT der murinen Hornhaut. **f–i** Immunhistochemie muriner Hornhautflächpräparate. **j–k** Statistik. *n. v.* nach Verletzung. (Aus [63])

benötigt. Zu den weiteren Optionen zählen laser- oder Corneal-Shaping-basierte Verfahren gegen Presbyopie.

Die refraktive Chirurgie hat mit Excimer- und Femtosekundenlaseranwendungen ein erstaunlich hohes Sicherheits- und Wirksamkeitsniveau erreicht. Dennoch besteht Forschungsbedarf auf den folgenden Feldern:

- **Topische Schmerzlinderung ohne Beeinträchtigung der Epithelregeneration:** Dies würde eine Revolution in der Laserablation der Augenoberfläche unter Vermeidung potenzieller Flap-basierter Komplikationen auslösen.
- **Nichtinvasive Ansätze der Hornhautgewebemodellierung für die individualisierte Umformung der Augenoberfläche:** z. B. mit quervernetzenden Verfahren. Hier scheint eine intraoperative OCT-basierte Bildgebung wichtig für das Monitoring zu sein [68].

- Standardisierte Therapie zur *Prävention einer Myopieprogression* bei Kindern.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. C. Cursiefen, MD, PhD
Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50924 Köln, Deutschland
claus.cursiefen@uk-koeln.de

Danksagung. Übersetzung aus dem Englischen: Ansgar Schlichting, Würzburg

Förderung. European Vision Institute (EVI), Brüssel, Belgien.

Mitglieder des EVI Steering Boards. Neben den genannten Autoren: Camiel Boon; Sascha Fauser; Sobha Sivaprasad; Phil Luthert; Jose Sahel; Eberhard Zrenner

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Cursiefen, F. Cordeiro, J. Cun-

ha-Vaz, T. Wheeler-Schilling und H.P.N. Scholl geben an, dass keine finanziellen Beziehungen oder Interessenkonflikte bestehen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Scott AW, Bressler N, Ffolkes S, Wittenborn JS, Jorkasky J (2016) Public attitudes about eye and vision health. *Jama Ophthalmol* 134(10):1111–1118 (Oct)
2. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al (2002) The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120:701–713 (discussion 829–730. 2002/06/07)
3. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group (1998) The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 126:498–505
4. Weinreb RN, Kaufman PL (2011) Glaucoma research community and FDA look to the future, II: NEI/FDA Glaucoma Clinical Trial Design and

- Endpoints Symposium: measures of structural change and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:7842–7851. <https://doi.org/10.1167/iov.11-7895>
5. Kuang TM, Zhang C, Zangwill LM et al (2015) Estimating lead time gained by optical coherence tomography in detecting glaucoma before development of visual field defects. *Ophthalmology* 122:2002–2009. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.015>
 6. Yu M, Lin C, Weinreb RN et al (2016) Risk of visual field progression in glaucoma patients with progressive retinal nerve fiber layer thinning: a 5-year prospective study. *Ophthalmology* 123:1201–1210. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.017>
 7. Yap TE, Donna P, Almonte MT et al (2018) Real-time imaging of retinal ganglion cell apoptosis. *Cells* 7. <https://doi.org/10.3390/cells7060060>
 8. Rossi EA, Granger CE, Sharma R et al (2017) Imaging individual neurons in the retinal ganglion cell layer of the living eye. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:586–591. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613445114>
 9. Jonnal RS, Kocaoglu OP, Zawadzki RJ et al (2016) A review of adaptive optics optical coherence tomography: technical advances, scientific applications, and the future. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57:OCT51–68. <https://doi.org/10.1167/iov.16-19103>
 10. De Moraes CG, Hood DC, Thenappan A et al (2017) Visual fields miss central defects shown on 10-2 tests in glaucoma suspects, ocular hypertensives, and early glaucoma. *Ophthalmology* 124:1449–1456. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.04.021>
 11. Kim YK, Ha A, Na KI et al (2017) Temporal relation between macular ganglion cell-inner plexiform layer loss and peripapillary retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology* 124:1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.014>
 12. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ et al (2017) Retinal thickness in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 6:162–170. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.014>
 13. Yu JG, Feng YF, Xiang Y et al (2014) Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS ONE* 9:e85718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085718>
 14. Kim JH, Caprioli J (2018) Intraocular pressure fluctuation: is it important? *J Ophthalmic Vis Res* 13:170–174. https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_35_18
 15. Tarkkanen A, Leikola J (1967) Postural variations of the intraocular pressure as measured with the Mackay-Marg tonometer. *Acta Ophthalmol* 45:569–575
 16. Qureshi IA (1995) Effects of mild, moderate and severe exercise on intraocular pressure of sedentary subjects. *Ann Hum Biol* 22:545–553
 17. Ittoop SM, SooHoo JR, Seibold LK et al (2016) Systematic review of current devices for 24-h intraocular pressure monitoring. *Adv Ther* 33:1679–1690. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0388-4>
 18. Pillunat LE, Erb C, Junemann AG et al (2017) Micro-invasive glaucoma surgery (MIGS): a review of surgical procedures using stents. *Clin Ophthalmol* 11:1583–1600. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S133516>
 19. Resende AF, Patel NS, Waisbourd M et al (2016) iStent(R) trabecular microbypass stent: an update. *J Ophthalmol* 2016:1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/2731856>
 20. Vold SA II, Craven ER et al (2016) Two-year COMPASS trial results: supraciliary microstenting with phacoemulsification in patients with open-angle glaucoma and cataracts. *Ophthalmology* 123:2103–2112. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.032>
 21. Scholl HP, Strauss RW, Singh MS, Dalkara D, Roska B, Picaud S, Sahel JA (2016) Emerging therapies for inherited retinal degeneration. *Sci Transl Med* 8(368):368rv6
 22. Liew G, Michaelides M, Bunce C (2014) A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16–64 years), 1999–2000 with 2009–2010. *BMJ Open* 4:e4015
 23. Duncan et al (2016) Recommendations on clinical assessment of patients with inherited retinal degenerations—2016. <https://www.aoa.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients#Authors>. Zugriffen: 17. Nov. 2018
 24. Roska B, Sahel JA (2018) Restoring vision. *Nature* 557(7705):359–367
 25. RetNet. <https://sph.uth.edu/retnet/>. Zugriffen: 26. Apr. 2019
 26. Consgar MB, Navarro-Gomez D, Place EM, Bujakowska KM, Sousa ME, Fonseca-Kelly ZD, Taub DG, Janessian M, Wang DY, Au ED, Sims KB, Sweetser DA, Fulton AB, Liu Q, Wiggs JL, Gai X, Pierce EA (2015) Panel-based genetic diagnostic testing for inherited eye diseases is highly accurate and reproducible, and more sensitive for variant detection, than exome sequencing. *Genet Med* 17(4):253–261
 27. Duncan JL, Pierce EA, Laster AM, Daiger SP, Birch DG, Ash JD, Iannaccone A, Flannery JG, Sahel JA, Zack DJ, Zarbin MA, The Foundation Fighting Blindness Scientific Advisory Board (2018) Inherited retinal degenerations: current landscape and knowledge gaps. *Transl Vis Sci Technol* 7(4):6
 28. Russell S et al (2017) Efficacy and safety of voretigene neparovoc (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 390(10097):849–860
 29. Azeredo da Silveira R, Roska B (2011) Cell types, circuits, computation. *Curr Opin Neurobiol* 21:664–671
 30. Juettner et al (2018) Targeting neuronal and glial cell types with synthetic promoter AAVs in mice, non-human primates, and humans. *bioRxiv* 2018. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/434720v1>. Zugriff 27.6.2019.
 31. Strauss RW, Ho A, Muñoz B, Cideciyan AV, Sahel JA, Sunness JS, Birch DG, Bernstein PS, Michaelides M, Traboulsi EI, Zrenner E, Sada S, Ervin AM, West S, Scholl HP, Progression of Stargardt Disease Study Group. (2016) The natural history of the progression of atrophy secondary to Stargardt disease (Progstar) studies: design and baseline characteristics: progstar report no. 1. *Ophthalmology* 123(4):817–828
 32. Kong X, Fujinami K, Strauss RW, Munoz B, West SK, Cideciyan AV, Michaelides M, Ahmed M, Ervin AM, Schönbach E, Cheetham JK, Scholl HPN (2018) ProgStar study group visual acuity change over 24 months and its association with foveal phenotype and genotype in individuals with Stargardt disease: ProgStar study report no. 10. *Jama Ophthalmol* 136(8):920–928
 33. International Diabetes Federation (Hrsg) (2013) IDF Diabetes Atlas, sixth. Aufl. International Diabetes Federation, Brussels (Available from: www.idf.org/diabetesatlas)
 34. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR et al (2010) Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 117(6):609–614
 35. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO et al (2011) The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118(4):615–625
 36. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (2015) Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 372(13):1193–1203
 37. Figueira J, Silva R, Henriques J, Caldeira RP, Lains I, Melo P et al (2016) Ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy: an exploratory randomized controlled trial. *Ophthalmologica* 235(1):34–41
 38. Cunha-Vaz J, Bernardes R (2005) Nonproliferative retinopathy in diabetes type 2. Initial stages and characterization of phenotypes. *Prog Retin Eye Res* 24(3):355–377
 39. Nunes S, Ribeiro L, Lobo C, Cunha-Vaz J (2013) Three different phenotypes of mild Nonproliferative diabetic retinopathy with different risks for development of clinically significant macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(7):4595–4604
 40. Ribeiro ML, Nunes SG, Cunha-Vaz JG (2013) Microaneurysm turnover at the macula predicts risk of development of clinically significant macular edema in persons with mild nonproliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 36(5):1254–1259
 41. Cunha-Vaz J, Ribeiro L, Lobo C (2014) Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 41:90–111
 42. Marques IP, Alves D, Santos T, Mendes L, Santos AR, Lobo C et al (2018) Multimodal imaging of the initial stages of diabetic retinopathy. Different disease pathways in different patients. *Diabetes* 67(11):1810–1817
 43. Cunha-Vaz J, Santos T, Ribeiro L, Alves D, Marques I, OCT-leakage GM (2016) A new method to identify and locate abnormal fluid accumulation in diabetic retinal edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57(15):6776–6783
 44. Cunha-Vaz J, Santos T, Alves D, Marques I, Neves C, Soares M et al (2017) Agreement between OCT leakage and fluorescein angiography to identify sites of alteration of the blood–retinal barrier in diabetes. *Ophthalmol Retina* 1(5):395–403
 45. Santos AR, Alves D, Santos T, Figueira J, Silva R, Cunha-Vaz JG (2019) Measurements of retinal fluid by OCT leakage in diabetic macular edema: a biomarker of visual acuity response to treatment. *Retina* 39(1):52–60
 46. Santos AR, Ribeiro L, Bandello F, Lattanzio R, Egan C, Frydkjaer-Olsen U et al (2017) Functional and structural findings of neurodegeneration in early stages of diabetic retinopathy: cross-sectional analyses of baseline data of the EUROCONDOR project. *Diabetes* 66(9):2503–2510
 47. Yoshimura T, Sonoda KH, Sugahara M, Mochizuki Y, Enaida H, Oshima Y et al (2009) Comprehensive analysis of inflammatory immune mediators in vitreoretinal diseases. *PLoS ONE* 4(12):e8158
 48. Srividya G, Jain M, Mahalakshmi K, Gayathri S, Raman R, Angayarkanni N (2018) A novel and less invasive technique to assess cytokine profile of

vitreous in patients of diabetic macular oedema. *Eye* 32(4):820–829

49. Oh IK, Kim SW, Oh J, Lee TS, Huh K (2010) Inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor and the relationship to diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 35(12):1116–1127
50. Lee WJ, Kang MH, Seong M, Cho HY (2012) Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular oedema and macular oedema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 96(11):1426–1430
51. Dong N, Xu B, Wang B, Chu L (2013) Study of 27 aqueous humor cytokines in patients with type 2 diabetes with or without retinopathy. *Mol Vis* 19:1734–1746
52. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammitt KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA (2017) TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 15(4):802–812
53. Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, Heindl LM (2017) Changing indications in penetrating keratoplasty: a systematic review of 34 years of global reporting. *Transplantation* 101(6):1387–1399
54. Hos D, Matthaei M, Bock F, Maruyama K, Notara M, Clahsen T, Hou Y, Le VNH, Salabarria AC, Horstmann J, Bachmann BO, Cursiefen C (2019) Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res*. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.07.001>
55. Hos D, Tuac O, Schaub F, Stanzel TP, Schrittenlocher S, Hellmich M, Bachmann BO, Cursiefen C (2017) Incidence and clinical course of immune reactions after descemet membrane endothelial keratoplasty: retrospective analysis of 1000 consecutive eyes. *Ophthalmology* 124(4):512–518
56. Bock F, Maruyama K, Regenfuss B, Hos D, Steven P, Heindl LM, Cursiefen C (2013) Novel anti(lymph)angiogenic treatment strategies for corneal and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res* 34:89–124
57. Dietrich T, Bock F, Yuen D, Hos D, Bachmann BO, Zahn G, Wiegand S, Chen L, Cursiefen C (2010) Cutting edge: lymphatic vessels, not blood vessels, primarily mediate immune rejections after transplantation. *J Immunol* 184(2):535–539
58. Cursiefen C, Colin J, Dana R, Diaz-Llopis M, Faraj LA, Garcia-Delpech S, Geerling G, Price FW, Remeijer L, Rouse BT, Seitz B, Udaondo P, Meller D, Dua H (2012) Consensus statement on indications for anti-angiogenic therapy in the management of corneal diseases associated with neovascularisation: outcome of an expert roundtable. *Br J Ophthalmol* 96(1):3–9
59. Cursiefen C, Viaud E, Bock F, Geudelin B, Ferry A, Kadlecová P, Lévy M, Al Mahmood S, Colin S, Thorin E, Majo F, Frueh B, Wilhelm F, Meyer-Ter-Vehn T, Geerling G, Böhringer D, Reinhard T, Meller D, Pleyer U, Bachmann B, Seitz B (2014) Agnirsen antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study. *Ophthalmology* 121(9):1683–1692
60. Weiss JS, Möller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivela T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal KK, Kim EK, Sutphin J, Busin M, Labbé A, Kenyon KR, Kinoshita S, Lisch W (2015) IC3D classification of corneal dystrophies—edition 2. *Cornea* 34(2):117–159
61. Hos D, van Essen TH, Bock F, Chou CH, Pan HA, Lin CC, Huang MC, Chen SC, Cursiefen C, Jager MJ (2014) Decellularized collagen matrix from tilapia fish scales for corneal reconstruction (*BioCornea*). *Ophthalmologie* 111(11):1027–1032. <https://doi.org/10.1007/s00347-013-3011-y> (Article in German)
62. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Sinigaglia F, Allegretti M, Chao W, Mantelli F, REPARO Study Group (2018) Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 125(9):1332–1343
63. Hos D, Bukowiecki A, Horstmann J, Bock F, Bucher F, Heindl LM, Siebelmann S, Steven P, Dana R, Eming SA, Cursiefen C (2017) Transient ingrowth of lymphatic vessels into the physiologically avascular cornea regulates corneal edema and transparency. *Sci Rep* 7(1):7227–7223
64. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G (2010) Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med* 363(2):147–155
65. Notara M, Lentzsch A, Coroneo M, Cursiefen C (2018) The role of limbal epithelial stem cells in regulating corneal (lymph)angiogenic privilege and the micromilieu of the limbal niche following UV exposure. *Stem Cells Int* 2018:1–15
66. Notara M, Behboudifard S, Kluth MA, Maßlo C, Ganss C, Frank MH, Schumacher B, Cursiefen C (2018) UV light-blocking contact lenses protect against short-term UVB-induced limbal stem cell niche damage and inflammation. *Sci Rep* 8(1):12564
67. Schlereth SL, Iden S, Mescher M, Ksander BR, Bosch JJ, Cursiefen C, Heindl LM (2015) A novel model of metastatic conjunctival melanoma in immune-competent mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56(10):5965–5973
68. Siebelmann S, Horstmann J, Scholz P, Bachmann B, Matthaei M, Hermann M, Cursiefen C (2018) Intraoperative changes in corneal structure during excimer laser phototherapeutic keratectomy (PTK) assessed by intraoperative optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256(3):575–581

DOG-Kongress 2019 - Abstracts online unter www.DerOphthalmologe.de

Vom 26. - 29. September 2019 findet der DOG-Kongress 2019 mit dem Thema „Augenheilkunde: Unser Fach mit Zukunft“ im Estrel Congress Center, Berlin statt.



Abstracts online

Die Abstracts sämtlicher freien Vorträge und Poster sind auch dieses Jahr als Online-Supplement der Zeitschrift *Der Ophthalmologe* erschienen. Das Supplement informiert detailliert über die Inhalte des Kongresses und stellt gleichzeitig für alle Referenten die Zitierfähigkeit ihrer Abstracts sicher.

Unter folgendem Link können Sie die Abstracts nachlesen:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00347-019-0940-0>

Oder scannen Sie diesen QR-Code ein:



Ebenfalls finden Sie den Abstractband auf der Zeitschriftenhomepage www.DerOphthalmologe.de über den Link „Read online“. Wählen Sie das Menü „Browse Volumes & Issues“ und dort dann „September 2019, Issue 2 Supplement“, um zu den Abstracts zu gelangen.

Einen anregenden und spannenden DOG-Kongress 2019 wünscht Ihnen

Ihre Redaktion von *Der Ophthalmologe*

Der Ophthalmologe is a copyright of Springer, 2019. All Rights Reserved.