

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Neue Arzneimittel:
Pegaptanib



Aptamertechnologie
Wirkungsmechanismus
Pharmakokinetik
Sehschärfe nach Snellen

Klinische Wirksamkeit
Sicherheit und Verträglichkeit
Kontraindikationen

Neue Arzneistoffe zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration

Teil 1: Pegaptanib (Macugen®)

Prof. Dr. Georg Kojda

Fachpharmakologe DGPT, Fachapotheker für Arzneimittelinformation

Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Lektorat:

Dr. med. Karsten Klabe, Augenarzt, Chefarzt der Augenabteilung Marienhospital, Düsseldorf
Prof. Dr. Jens Fischer, Fachpharmakologe, Fachapotheker für Arzneimittelinformation, Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum **Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier*:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Es handelt sich um einen **Rubrik-Fortbildungsfragebogen**,
d.h. dass dieser Fragenbogen Fragen zu mehreren Beiträgen im FORTE-PHARM enthält

Teil 2: Ranibizumab (Lucentis®) ist in Vorbereitung

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber : Photoprof , Lizenz : Fotolia

Abstract

One leading cause of irreversible sight loss among adults with legal blindness is age-related macula degeneration (AMD), a disease primarily occurring in the elderly. About two thirds of patients suffer from the wet form of AMD which is characterized by choroidal neovascularization. Treatment options such as laser coagulation and photodynamic therapy with verteporfin cannot prevent new choroidal neovascularization. The aptamer Pegaptanib is an oligonucleotide RNA-molecule which binds with high affinity and specificity to a variant of vascular endothelial growth factor A (VEGF₁₆₅) which is known to be crucially involved in choroidal neovascularization. By binding to VEGF₁₆₅ pegaptanib inhibits activation of endothelial VEGF-receptors. In randomized clinical trials in 1186 AMD patients sham-treatment was associated with a mean sight loss of 15 letters within one year, while nine intravitreal injections of Pegaptanib during one year delayed the progression of AMD to a mean sight loss of 5 letters. Side effects such as endophthalmitis (1.3 %), lens injury (0.6 %) and retinal detachment (0.7 %) were related to the injection (not sham injection). Likewise, other side effects such as vitreous floaters, vitreous opacities and anterior-chamber inflammation were ascribed to the treatment procedure as well. The suspicion or presence of acute eye infection and hypersensitivity to Pegaptanib are contraindications.

Abstrakt

Die alterabhängige Maculadegeneration (AMD), welche vor allem bei älteren Menschen auftritt, ist eine Hauptursache für Erblindung bei Erwachsenen. Etwa zwei Drittel der Patienten leiden an der feuchten Form der AMD, die durch choroide Neovaskularisation gekennzeichnet ist. Behandlungsoptionen wie Laserkoagulation oder photodynamische Therapie mit Verteporfin sind nicht in der Lage einer erneuten Neovaskularisation vorzubeugen. Pegaptanib ist das erste für die Arzneimitteltherapie eingeführte Aptamer. Es bindet mit hoher Affinität und Spezifität an eine Variante des vaskulären endothelialen Wachstumsfak-

tors A (VEGF₁₆₅) und verhindert damit dessen Bindung an die gefäßendothelialen VEGF-Rezeptoren. Dadurch wird die Angiogenese in der Makula, einer der wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen bei der Entwicklung der feuchten Form der AMD, gehemmt. In randomisierten klinischen Studien zeigte sich eine deutliche Verringerung der Progression der AMD nach 9 Injektionen mit jeweils 0,3 mg Pegaptanib über ein Jahr hinweg. So konnte durch die Behandlung die mittlere Verringerung der Sehschärfe um etwa zwei Drittel reduziert werden. Seltene schwerwiegende Nebenwirkungen wie Endophthalmitis (1.3 %), Verletzungen der Linse (0.6 %) und Ablösung der Retina (0.7 %) werden der intravitrealen Injektion zugeschrieben. Auch andere Nebenwirkungen wie vitreale Floaters, Augenkammerentzündungen und Glaskörpertrübungen werden überwiegend mit der intravitrealen Injektion (nicht Scheininjektion) in Verbindung gebracht. Bei manifester Infektion des Auges und Infektionsverdacht sowie bei Überempfindlichkeit gegen Wirk- und/oder Hilfsstoffe ist Pegaptanib kontraindiziert.

Einleitung

„Lichtblick im Alter“, titelte „Die Zeit“ vom 9. März 2006 in ihrem Bericht zur bevorstehenden Markteinführung von Ranibizumab und den damit deutlich erweiterten Behandlungsmöglichkeiten der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). Gleich im Untertitel wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die sehr hohen Kosten der Behandlung das Budget der Krankenkassen sprengen könnten, denn die Behandlung der ca. 1 Million Erkrankter verschlänge Milliarden. Allerdings gehen andere Quellen von derzeit 0,5 Millionen Fällen feuchter AMD aus (1). Während Ranibizumab erst etwa ein Jahr später (Mitte Februar 2007) in Deutschland zugelassen wurde, stand **Pegaptanib** bereits im Mai 2006 für die Therapie der feuchten Form der AMD hierzulande zugelassen worden. Pegaptanib ist ebenfalls ein Durchbruch bei der Behandlung der AMD. Darüber hinaus stellt der neue Arzneistoff auch die Speerspitze einer neuen Generation von Arzneistoffen dar, den **Aptameren**.

Aptamere

Das Wort **Aptamer** setzt sich aus dem lateinischen „aptus“ (genau angepasst) und dem griechischen „meros“ (Teil, Region) zusammen und bezeichnet RNA- und DNA-Oligonukleotide, die sich durch eine hohe Affinität und Selektivität für eine bestimmte Zielstruktur auszeichnen. Die Aptamer-Zielstruktur-Bindung erfolgt dabei über die Kompatibilität der Strukturen der Bindungspartner. Beteiligt daran sind elektrostatische Wechselwirkungen (Van der Waals-, Ionen-, Dipolkräfte), Wasserstoffbrückenbindungen oder Interaktionen bei aromatischen Ringstrukturen, die Stapelkräfte durch Elektronenwechselwirkung mit den Nachbarbasen ("Stacking Interactions"). Hochspezifische Interaktionen zwischen DNA bzw. RNA und Proteinen sind schon seit mehreren Jahrzehnten gut bekannt. Beispiele hierfür sind Restriktionsenzyme und Transkriptionsfaktoren, die hochspezifisch an wenige Nukleotidsequenzen binden. Ohne die Verfügbarkeit von Restriktionsenzymen wäre beispielsweise die Herstellung rekombinanter Proteine, im pharmazeutischen Sprachgebrauch auch als „**Biologicals**“ bezeichnet, nicht denkbar.

Vereinfacht ausgedrückt erreichen Aptamere die Affinität und Selektivität von Antikörpern, sind jedoch **stabiler, länger haltbar, kaum immunogen und wesentlich leichter zu synthetisieren**. Diese besonderen Eigenschaften der Aptamere lassen sich auch für die pharmakologische Therapie von Erkrankungen nutzen. So kann beispielsweise die Bindung eines Aptamers an ein Protein die Funktion dieses Proteins hemmen. Auf diese Weise könnte praktisch jedes extrazellulär lokalisierte Protein seiner spezifischen Funktionen beraubt werden, ähnlich wie bei synthetischen niedermolekularen Arzneistoffen, die die Aktivität von **Enzymen, Transportproteinen, Ionenkanälen oder Rezeptoren** beeinflussen.

Im Gegensatz zur klassischen Wirkstofffindung, wie der kombinatorischen Chemie auf der Basis von Leitstrukturen, gestaltet sich die Suche nach Aptameren etwas einfacher, denn das Aptamer wird auf der Basis seiner Bindungseigenschaften an die Zielstruktur ausgewählt. Grundlage hierfür ist das sogenannte

„**SELEX**“-Verfahren (2). Dabei wird eine Anzahl von etwa 10^{15} verschiedenen Oligonukleotiden (RNA-library) mit einer Größe von 20-40 Nukleotiden mit der Zielstruktur in Verbindung gebracht. Nicht gebundene Aptamere werden ausgewaschen, von der Zielstruktur getrennt, vervielfältigt und gegebenenfalls erneut diesem Auswahlverfahren ausgesetzt. Geeignete Aptamere werden sequenziert und können dann mittels automatischer Verfahren chemisch synthetisiert werden. Allerdings sind diese Oligonukleotide sehr empfindlich gegenüber dem Angriff von Nukleasen und müssen deshalb durch chemische Variationen wie der 2'-O-Methylierung von Purinen oder der 2'-Fluoridierung von Pyrimidinen stabilisiert werden (**Abb. 1**) (3). Eine weitere Modifizierung des Moleküls, die Substitution eines Polyethylenglykols (Pegylierung) bewirkt eine bessere Gewebefixierung sowie eine Verzögerung der renalen Elimination.

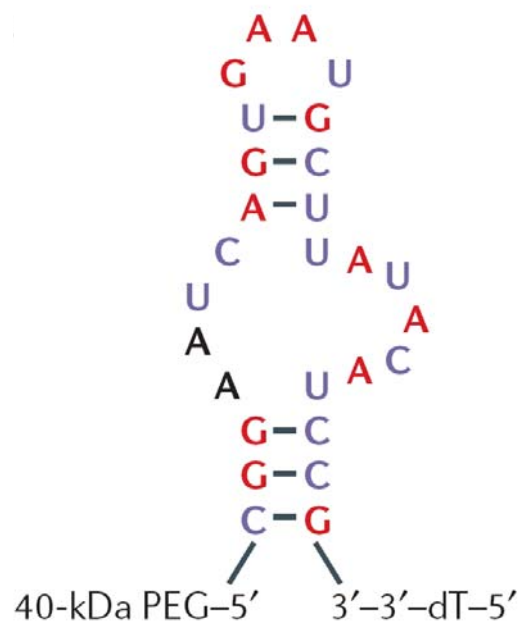


Abb. 1: Schema der molekularen Struktur von Pegaptanib. Die dreidimensionale Struktur beruht auf der Bindung der komplementären Nukleotide Adenin (A) und Uracil (U) sowie Guanin (G) und Cytosin (C). Zur Stabilisierung gegenüber der Aktivität ubiquitär im Körper vorkommender Nukleasen wurden Purine 2'-O-methyliert (rot) und Pyrimidine 2'-fluoridiert (blau). Die Pegylierung (40-kDaPEG-5') bewirkt eine bessere Gewebefixierung und verlangsamt die renale Elimination (aus (5)).

Neben der Verwendung von Aptameren als Arzneistoffe, besteht eine Vielzahl von anderen Anwendungen in Technik und Medizin (4), die auf der hohen Spezifität der Bindung des Aptamers an seine Zielstruktur beruhen. Dies lässt sich am Beispiel eines Aptamers verdeutlichen, welches hochspezifisch Theophyllin nicht jedoch Koffein bindet, obwohl sich beide Xanthine nur um eine Methylgruppe unterscheiden (5). Daher verwundert nicht, dass Aptamere auch für die Diagnostik entwickelt werden. So existiert bereits ein Schnelltest für Kokain auf der Basis der Aptamertechnologie (5). Auch zur Diagnose viraler Infektionen wie Hepatitis C sind bereits Aptamere entwickelt worden (6).

Wirkungsmechanismus

Pegaptanib bindet an den „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) und verhindert damit, dass dieses Zytokin zur Wirkung kommt (7). VEGF bezeichnet eine ganze Familie ähnlicher Peptide (Tab. 1) mit zum Teil unterschiedlichen Wirkungen (8). VEGF-A lässt sich nochmals in verschiedene Isoformen einteilen. Von diesen ist vor allem VEGF₁₆₅ für die Pathogenese der AMD von Bedeutung (Weblink 1). Pegaptanid bindet hochspezifisch an diese VEGF-Isoform und verhindert dadurch die spezifische Interaktion mit den entsprechenden Rezeptoren (VEGFR-1, VEGFR-2) (9).

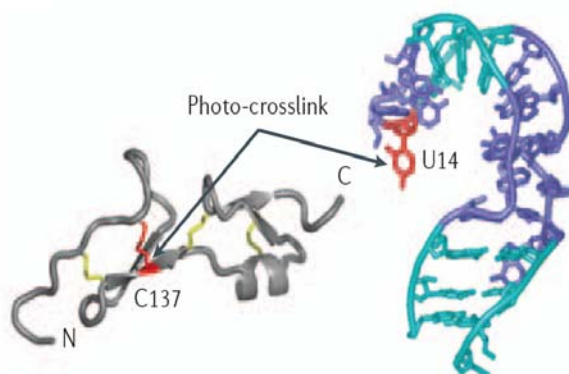


Abb. 2: Schema der molekularen Bindung von Pegaptanib (rechts) und der Heparinbindungsdomäne von VEGF₁₆₅ (links). Danach erfolgt die Bindung zwischen Cystein-137 von VEGF₁₆₅ und Uracil-14 von Pegaptanib (aus (5)).

Gefäßendotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF)	
Typ	Aktivität
VEGF (VEGF-A)	steigert Angiogenese, Vaskulogenese, vaskuläre Permeabilität (Ödeme) und die Freisetzung von Stammzellen aus dem Knochenmark
VEGF-B	steigert Angiogenese und Lymphangiogenese
VEGF-C (VEGF-2)	steigert Angiogenese und Lymphangiogenese
VEGF-D	steigert Angiogenese und die Freisetzung von Stammzellen aus dem Knochenmark
VEGF-E	steigert Angiogenese
VEGF-F	steigert Angiogenese und vaskuläre Permeabilität

Tab. 1: Übersicht zu den verschiedenen Formen des VEGF (nicht aufgeführt der Placental Growth Factor, PlGF, nach (6)).

Die Bindung von Pegaptanib an VEGF erfolgt über eine spezifische Interaktion zwischen Cystein-137 des VEGF₁₆₅ und Uracil-14 von Pegaptanib (Abb. 2) (9). Die Aminosäure Cystein-137 ist Bestandteil der aus 55 Aminosäuren bestehenden Heparin-bindenden Domäne von VEGF₁₆₅. Auf diese Weise kann die pathologisch fortschreitende chorioidale Neovaskularisation (Angiogenese) gehemmt werden, die bei der feuchten Form der AMD ursächlich für den progredienten Visusverlust bis hin zur Erblindung verantwortlich ist (Weblink 1).

Pharmakokinetik

Pegaptanib ist nach oraler Gabe systemisch nicht verfügbar. Zur Behandlung der AMD muss der Arzneistoff intravitreal injiziert werden (Abb. 3). Diese Applikationsart wird auch zur Kortikoidbehandlung bei Uveitiden und Makulaödem oder zur antiviralen Therapie einer Cytomegalie-Virus-Retinitis mit Cidofovir bei AIDS-Patienten eingesetzt.



Abb. 3: Intravitreale Injektion mit Augenspekulum (aus Weblink 4)

Nach intravitrealer Injektion unterliegt Pegaptanib einer langsamen systemischen Resorption aus dem Auge (10). Die dabei entstehenden Plasmakonzentrationen liegen 1-4 Tage nach einer 3 mg Einmaldosis bei ca. 80 ng/ml. Es wird davon ausgegangen, dass nach einer 0,3 mg Dosis wahrscheinlich kaum mehr als 10 ng/ml erreicht werden. Nach tierexperimentellen Daten verteilt sich Pegaptanib nach i.v.-Gabe hauptsächlich im Plasma. Pegaptanib wird durch Nukleasen (nicht durch hepatischen CYP-450-Abbau) metabolisiert. Die Halbwertszeit nach Gabe von 3 mg beträgt 10 ± 4 Tage. Bei intravitrealer Gabe der empfohlenen Dosierung wurde keine Kumulation von Pegaptanib im Plasma beobachtet. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend über die Niere. Dementsprechend kann die Fläche unter der Plasmaspiegelkurve um mehr als das Doppelte ansteigen. Dennoch sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und einer Kreatininclearance >20 ml/min keine besonderen Vorkehrungen erforderlich.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Pegaptanib wurde in zwei identisch angelegten prospektiven randomisierten doppelblinden Studien geprüft. Die Ergebnisse sind in einer Publikation zusammengefasst worden (VISION) (11). Insgesamt wurden 1186 AMD-Patienten mit subfovealer Neovaskularisation und Snellen-Seh-

schärfen (siehe Kasten, **Abb. 4**) zwischen 20/40 und 20/320 am „Studienauge“ und $\leq 20/800$ auf dem anderen Auge eingeschlossen. Auch die Größe der Makulaläsion wurde bestimmt.

Sehschärfe nach Snellen

Im angelsächsischen Raum erfolgt die Beurteilung der Sehschärfe durch eine Sehtafel, die der holländische Augenarzt Hermann Snellen 1862 veröffentlichte.

Die Angabe der normalen Sehschärfe erfolgt als Bruchzahl **20/20**. Dies zeigt an, was ein Augengesunder sieht, wenn er 20 Fuss (6,1 m) vor der Tafel steht und entspricht auf der Tafel einer Zeile mit einer bestimmten Zeichengröße.

Die Angabe einer verminderten Sehschärfe beispielsweise als Bruchzahl **20/40** zeigt an, dass der Getestete aus 20 Fuss Entfernung nur so scharf sieht, wie ein Augengesunder, der 40 Fuß vor der Tafel steht.

Je größer der zweite Wert ist, umso schlechter ist also die Sehschärfe. Bei einem optimal korrigierten Wert von **<20/200** für das bessere Auge gilt eine 100 %ige Sehbehinderung (legal blindness). Der Test gilt nur mit Brille.

Die Patienten erhielten für ein Jahr alle 6 Wochen 0,3 mg, 1 mg oder 3 mg intravitreal injiziertes Pegaptanib oder eine Scheininjektion. Primärer Endpunkt der Studie war der Teil der Patienten, die während des Studienjahres einen Sehschärfeverlust von weniger als 15 Buchstaben (entspricht 3 Zeilen auf der Snellen-Sehtafel, **Abb. 4**) erlitten.

Als wichtigstes Ergebnis der Studie kann festgehalten werden, dass Pegaptanib den Sehschärfenverlust signifikant reduzierte. Während im Placeboarm 55 % der Patienten dem primären Endpunkt entsprachen, waren dies 70 % der Patienten nach 9-maliger Injektion von 0,3 mg Pegaptanib. Eine Dosisabhängigkeit ergab sich nicht, sodass davon auszugehen ist, dass mit der 0,3 mg Dosierung bereits der maximal erreichbare Effekt erzielt wurde. Dennoch kam es im Verlauf der Studie in allen Gruppen zu einem mittleren Visusverlust (**Abb. 5**).

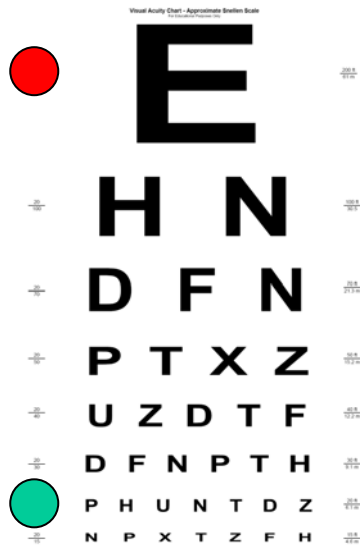


Abb. 4: Sehtafel nach Snellen: grüner Punkt=normale Sehschärfe, roter Punkt=100%ige Sehbehinderung (legal blindness) (nach Weblink 5).

Die Auswertung der sekundären Endpunkte bestätigte die Wirksamkeit von Pegaptanib. So lag z.B. der Anteil der Patienten die eine Verbesserung der Sehschärfe um 5 Buchstaben erfuhren in der Placebogruppe bei 12 % und in der 0,3 mg Behandlungsgruppe bei 22 % (P=0.004). Danach kann Pegaptanib bei jedem 5. Patienten die Sehschärfe verbessern, auch wenn in der Studienkohorte insgesamt eine Abnahme der Sehschärfe über ein Jahr zu beobachten war (**Abb. 5**).

Der Antikörper-basierte VEGF-Hemmer **Ranibizumab** scheint insgesamt besser wirksam zu sein, denn er verbessert die Sehschärfe nach einem Jahr im Mittel um 6,5 Buchstaben, während in der Placebogruppe ein ähnlich starker mittlerer Verlust an Sehschärfe zu verzeichnen war, wie in der Placebogruppe der Pegaptanib-Studie (12). Ob sich dieser Unterschied bestätigen lässt, müssen künftige direkte Vergleichsstudien zeigen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Prüfarzte der Studie postulieren, dass der größte Teil der Nebenwirkungen auf der Applikationstechnik sowie den vorbereitenden Massnahmen beruht, weil die in **Tab. 2** aufgeführten Ereignisse auch in der Placebogruppe am behandelten Auge häufiger auftraten als am nicht behandelten Auge. Als häufigste Nebenwirkung wurden „vitreale Floaters“ beobachtet. Solche Floaters sind kleine Punkte oder Wölkchen (Mouches volantes), die im Glaskörper zu wandern scheinen und die geringfügige, lokalisierte Beeinträchtigungen der Sicht verursachen können. Diese Nebenwirkung trat mit einer Placebo-bereinigten Häufigkeit von 25 % auf (**Tab. 2**). Ebenfalls häufig waren Glaskörpertrübungen, und Entzündungen der vorderen Augenkammer.

Mittlere Verringerung der Sehschärfe [Anzahl Buchstaben]

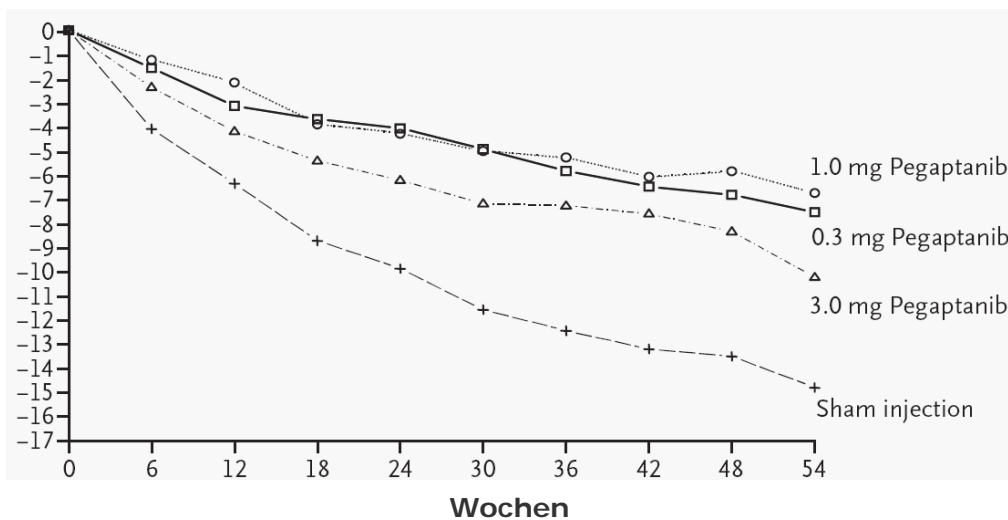


Abb. 4: Mittlere Verschlechterung der Sehschärfe nach Placebo (Sham injection, Scheinjektion) und verschiedenen Dosierungen von Pegaptanib. Der Visusverlust war bei allen Dosierungen von Pegaptanib signifikant geringer als nach Placebo (modifiziert nach (9)).

Unerwünschte Wirkungen von Pegaptanib		
Art	Verum	Placebo
Endophthalmitis	1,3 %	- - -
Verletzungen der Linse	0,6 %	- - -
Retinaablösung	0,7 %	- - -
Vitreale Floaters	38 %*	8 %
Augenkammerentzündungen	14 %*	6 %
Glaskörpertrübungen	18 %*	10 %
Augenschmerz	34 %	28 %
Punktionskeratitis	32 %	27 %
Ausfluss aus dem Auge	9 %	8 %
Katarakte	20 %	18 %
Corneaödeme	34 %	28 %

Tab. 2: Übersicht zu den verschiedenen Nebenwirkungen bei der intravitrealen Therapie mit Pegaptanib. Ereignisse die auf der Injektion beruhen sind blau gedruckt. In der Placebogruppe wurde nur eine Scheininjektion vorgenommen (*=signifikanter Unterschied zu Placebo, $P < 0,001$, nach (9)).

Von besonderer Bedeutung sind **schwerwiegende Nebenwirkungen**, die auf der Injektion selbst beruhen. Hierzu zählen Endophthalmitis, Verletzungen der Linse und Ablösung der Retina. Die Prüfarzte registrierten 12 Fälle von Endophthalmitis im ersten Studienjahr, wobei am häufigsten Koagulase-negativer Staphylococcus epidermiditis als Verursacher isoliert wurde. Zwei Drittel dieser Entzündungen kamen durch Verletzungen des Studienprotokolls, hauptsächlich durch den Verzicht auf das Augenlidspekulum (**Abb. 3**), zustande. Dieses Instrument verhindert den Eintritt von Bakterien der Augenlider während der Injektion. Bei einem der 12 Patienten war die En-

dophthalmitis mit einem massiven Visusverlust von mehr als 30 Buchstaben verbunden. Insgesamt betrug die Inzidenz der Endophthalmitis 0,1 % pro Injektion. Es gab keine Hinweise auf eine dauerhafte Erhöhung des Augeninnendrucks. Aufgrund der Hemmung des VEGF₁₆₅ hätten auch Schäden am choroidalen oder retinalen Gefäßbett auftreten können. Solche Veränderungen konnten jedoch durch angiographische Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Kontraindikationen

Pegaptanib darf nicht angewendet werden, wenn eine okuläre bzw. periokuläre Infektion oder der Verdacht darauf besteht, oder wenn eine bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder die Hilfsstoffe vorliegt.

In der **Schwangerschaft** darf Pegaptanib nur angewendet werden, wenn nach sorgfältiger Prüfung der Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Tierversuche hatten bei hohen systemischen Konzentrationen von Pegaptanib eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Studien an Schwangeren Frauen liegen nicht vor, sodass das Risiko teratogener und embryotoxischer Wirkungen beim Menschen nicht bekannt ist.

Fazit

Pegaptanib ist das erste für die Arzneimitteltherapie eingeführte Aptamer. Es bindet mit hoher Affinität an VEGF₁₆₅ und verhindert damit dessen Bindung an die gefässendothelialen VEGF-Rezeptoren. Dadurch wird die Angiogenese in der Makula, einer der wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen bei der Entwicklung der feuchten Form der AMD, gehemmt. In klinischen Studien zeigte sich eine deutliche Verringerung der Progression der AMD nach 9 Injektionen mit jeweils 0,3 mg Pegaptanib über ein Jahr hinweg. So konnte durch die Behandlung die mittlere Verringerung der Sehschärfe um etwa zwei Drittel reduziert werden. Seltene schwerwiegende Nebenwirkungen wie Endophthalmitis, Verletzungen der Linse und Ablösung der Retina beruhen auf der intravitrealen Injektion.

Hinweise:

Eine Version des Amslertestes für Patienten zur Verlaufsbeobachtung der AMD mit Hinweisen für Apothekerinnen und Apotheker als herunterladbarer PDF zum Ausdrucken finden Sie in der Rubrik "Serie Apothekenpraxis" <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>

Weiterführende Weblinks

- 1) Übersichtsarbeit zur Pathophysiologie und Klinik der Makuladegeneration **mit Fortbildungsfragen** <http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Fortbildungsartikel.html>
- 2) Die altersabhängige Makuladegeneration. Eine Informationsbroschüre der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte <http://www.dog.org/patienten/amd.pdf>
- 3) Makuladegeneration. Eine Kurzinformation zur AMD der Augenklinik Mülheim (bei beidseitigem Druck des PDFs kann das DIN A4-Blatt zu einer Broschüre gefaltet werden) http://www.augenklinik-mh.de/_pdf/makula.pdf
- 4) Intravitreale Applikation von Kortikosteroiden zur Behandlung einer refraktären Uveitis (englischsprachig) http://uuhsc.utah.edu/MoranEyeCenter/patientcare/uveitis_ocular.html
- 5) Sehschärfentest nach Snellen mit herunterladbarer Snellen-Sehtafel als PDF-Datei www.hometrainingtools.com/articles/eye-chart-science-project.html
- 6) Stellungnahme der gemeinsamen Kommission zur Evaluation alternativer / komplementärer Angebote in der Augenheilkunde von DOG und BVA <http://www.dog.org/patienten/alterna.pdf>
- 7) Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Aktualisiertes Konsensuspapier der retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte. Klin Monatsbl Augenheilkd 2006;223:271-278, <http://www.augeninfo.de/patinfo/0706amd.pdf>
- 8) AMD Alliance International: Campaign Report 2003, Länderbericht zu Früherkennung und Low Vision Rehabilitation. Ein ausführlicher Bericht zur Augengesundheit, Prävalenz und Früherkennung der AMD in Deutschland sowie einem Vergleich mit anderen europäischen und außereuropäischen Ländern. <http://www.amdalliance.com/documents/AMD%20German%20Report.pdf>

Literatur

1. Schrader WF [Age-related macular degeneration: a socioeconomic time bomb in our aging society]. Ophthalmology 2006;113:742-748.
2. Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. Science 1990;249:505-510.
3. Eckstein F. The versatility of oligonucleotides as potential therapeutics. Expert Opin Biol Ther 2007;7:1021-1034.
4. Fichou Y, Ferec C. The potential of oligonucleotides for therapeutic applications. Trends Biotechnol 2006;24:563-570.
5. Zimmermann GR, Wick CL, Shields TP, Jenison RD, Pardi A. Molecular interactions and metal binding in the theophylline-binding core of an RNA aptamer. RNA 2000;6:659-667.
6. Lee S, Kim YS, Jo M, Jin M, Lee DK, Kim S. Chip-based detection of hepatitis C virus using RNA aptamers that specifically bind to HCV core antigen. Biochem Biophys Res Commun 2007;358:47-52.
7. Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham ET, Jr., Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. Nat Rev Drug Discov 2006;5:123-132.
8. Yla-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol 2007;49:1015-1026.
9. Ruckman J, Green LS, Beeson J, Waugh S, Gillette WL, Henninger DD, Claesson-Welsh L, Janjic N. 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. J Biol Chem 1998;273:20556-20567.
10. Pfizer Limited Macugen[®]. Fachinformation 2006;
11. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2004;351:2805-2816.
12. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1419-1431.

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>