

Stellungnahme

**der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,
der Retinologischen Gesellschaft und
des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

**zur therapeutischen Anwendung von voretigene neparvovec-rzyl
(Luxturna™) in der Augenheilkunde**

Seit dem 23. November 2018 ist das Medikament Luxturna™ zur Behandlung von Netzhautdystrophien bei Patienten mit biallelischen Mutationen in *RPE65* in der Europäischen Union zugelassen. Im Folgenden werden die zwischen der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands konsentierten Behandlungsempfehlungen und das Anwendungsspektrum dargelegt.

Stand Januar 2019

1. Kernaussagen der Stellungnahme

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<p>Vor der Durchführung einer Therapie mit Luxturna™ sollen alle der folgenden Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist die Diagnose einer Netzhautdystrophie klinisch gesichert. • Es sind Sequenzvarianten homozygot oder compound heterozygot biallelisch im Gen <i>RPE65</i> als Krankheitsursache gesichert. Idealerweise erfolgt der Nachweis durch Segregationsanalyse bei den Eltern. • Es ist sichergestellt, dass ausreichend Zielzellen vorhanden sind, um einen therapeutischen Nutzen zu gewährleisten. • Der Patient und ggf. die Erziehungsberechtigten wurden über den natürlichen Krankheitsverlauf, die Prognose der geplanten Therapie und das Risikoprofil der Therapie sowie über eventuell andere Therapien individuell aufgeklärt. 	<p>↑↑</p>
<p>Für die Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie mit Luxturna™ vor dem vierten Lebensjahr gibt es keine Daten.</p>	<p>Statement</p>
<p>Im Rahmen der Durchführung einer Therapie mit Luxturna™ sollen alle der folgenden klinischen Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfahrung in der vitreo-retinalen Chirurgie bei Kindern und jungen Erwachsenen liegt vor. • Erfahrungen in der subretinalen Chirurgie bei Patienten mit fortgeschrittener Netzhautdystrophie oder anderen degenerativen Erkrankungen der Netzhaut liegt vor. • Eine Anreicherung von Luxturna™ im Glaskörperaum und damit das Risiko einer geringeren Bioverfügbarkeit im Zielgewebe und/oder höhere systemische Biodistribution soll vermieden werden. • Eine entzündungshemmende Begleitmedikation soll gemäß der Fachinformation verordnet werden. • Das Intervall zur Behandlung des zweiten Auges soll gemäß der Fachinformation geplant werden. 	<p>↑↑</p>
<p>Die Verwendung eines intraoperativen OCTs sowie eines Vitrektomie-Systems mit semi-automatisierter Steuerung der Injektionsgeschwindigkeit durch den Chirurgen ermöglicht den Nachweis der subretinalen Injektion von Luxturna™ unter kontrollierten Bedingungen.</p>	<p>Statement</p>

<p>Im Rahmen der Durchführung einer Therapie mit Luxturna™ sollen alle der folgenden technischen Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das formale Training für die Zubereitung und chirurgische Anwendung von Luxturna™ durch den Hersteller ist erfolgt.• Die Ausstattung zur regelhaften Lagerung und Vorbereitung der Injektionslösung liegt vor.• Der Wirkstoff wird bis zur Anwendung bei Temperaturen unter -60° C gelagert und die Kühlkette gewährleistet.• Die Vorbereitung von Luxturna™ für die Anwendung erfolgt unter aseptischen Bedingungen und in steriler Arbeitsweise durch geschultes Personal im vier-Augen-Prinzip.• Das gesamte OP Team ist im Umgang mit Stoffen der biologischen Schutzstufe 1 geschult.• Die Applikation entspricht den Vorgaben des Herstellers bzw. der das Produkt vertreibenden Firma.• Die Entsorgung der Viruslösung, sowie die Flächendesinfektion des OP Saals erfolgt gemäß den Bestimmungen vor Ort sowie den aktuellen Empfehlungen des Robert Koch Instituts.	<p>↑↑</p>
<p>Im Rahmen der Nachsorge der Patienten nach einer Therapie mit Luxturna™ sollen alle der folgenden Bedingungen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Alle Nebenwirkungen werden in einer Registerstudie erfasst.• Die Behandlung von Komplikationen erfolgt durch den initial behandelnden Arzt und/oder unter Einbeziehung dessen.• Die klinische Untersuchung und Prüfung der Sehfunktionen erfolgen unter standardisierten Bedingungen.• Zur Beurteilung des Therapieerfolgs sollen präoperativ und im postoperativen Verlauf mindestens die bestkorrigierte Sehschärfe, die globale Netzhautsensitivität (FST) sowie OCT und FAF Aufnahmen durchgeführt werden	<p>↑↑</p>

Inhaltsverzeichnis

- 2.1 Einführung in die Gentherapie der *RPE65* assoziierten Netzhautdystrophie**
- 2.2 Indikationsstellung für die Therapie mit voretigene neparvovec-rzyl**
 - 2.2.1. Klinische Diagnostik
 - 2.2.2. Molekulargenetische Diagnostik
 - 2.2.3 Dokumentation von Zielgewebe
- 2.3 Durchführung der Therapie mit voretigene neparvovec-rzyl**
- 2.4 Nachsorge nach Therapie mit voretigene neparvovec-rzyl**
- 2.5 Literatur**

Vorwort

Gentherapie stellt eine gänzlich neue Form der Therapie dar. Auf dem Boden zahlreicher grundlagenwissenschaftlicher und präklinischer Studien zeigen klinische Prüfungen gentherapeutischer Produkte das Potential, bisher unheilbare Erkrankungen in der Augenheilkunde zu therapieren. Allerdings gibt es derzeit erst eine publizierte Studie mit Evidenzklasse Ib zur Wirksamkeit der Gentherapie am Auge. Alle anderen randomisierten, kontrollierten Studien sind derzeit noch nicht abgeschlossen bzw. noch nicht publiziert. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Evidenzgrad 1a ist daher noch nicht verfügbar.

2.1 Einführung in die Gentherapie einer Netzhautdystrophie aufgrund von biallelischen Mutationen im *RPE65* Gen

Unter Gentherapie versteht man das Einbringen einer therapeutischen Nukleinsäure in betroffene Körperzellen eines Patienten [2, 3]. Im Fall der Gentherapie mit Luxturna™ handelt es sich um ein einzelsträngiges DNA Molekül mit der kodierenden Sequenz (cDNA) des Gens *RPE65* (und weiteren regulatorischen Elementen). Die cDNA kodiert für das Enzym RPE65, welches aufgrund der biallelischen Mutationen von der Zelle selbst vor der Therapie nicht, nur in geringen Mengen oder mit verminderter Funktionalität hergestellt wurde. Im Fall von biallelischen Mutationen im *RPE65* Gen führt die verminderte Aktivität des Enzyms RPE65 zu einer verminderten oder nicht vorhandenen Aktivität des Sehzyklus [4]. Normalerweise sorgt RPE65 für eine Regeneration des 11-*cis*-Retinals und damit für einen funktionierenden Retinal/Retinol-Zyklus: Bei der Lichtreaktion in den Außensegmenten der Photorezeptoren entsteht aus 11-*cis*-Retinal zunächst all-*trans*-Retinal, welches noch im Außensegment zu all-*trans*-Retinol reduziert wird. Im retinalen Pigmentepithel (RPE) wird das all-*trans*-Retinol unter Beteiligung mehrerer Enzyme (u.a. RPE65) wieder in 11-*cis*-Retinal umgewandelt und steht dem Photorezeptor nun wieder für die Bildung des lichtsensitiven Photopigments zusammen mit dem zellspezifischen Opsin zur Verfügung.

Die Stäbchen sind zu 100% auf den oben beschriebenen visuellen Zyklus angewiesen, während die Zapfen zu einem gewissen Teil auf 11-*cis*-Retinal aus anderen Quellen (aus den Zapfen selbst oder aus Müllerzellen) zurückgreifen können. Daher sind bei einem Funktionsverlust des Enzyms RPE65 besonders die Stäbchen betroffen (frühe Nachtblindheit der Patienten), während die Zapfen häufig zumindest in der frühen Phase der Erkrankung noch ein gewisses Maß an Funktionalität zeigen [5]. Variierende Restaktivitäten des Enzyms können für eine unterschiedliche Ausprägung des Phänotyps der Erkrankung verantwortlich sein, wodurch in der Vergangenheit eine Reihe verschiedener klinischer Diagnosen gestellt wurden [Lebersche kongenitale Amaurose (LCA), schwere frühkindliche Netzhaut-degeneration (early-onset severe retinal dystrophy; EOSRD), Retinitis pigmentosa (RP) et cetera] [6, 7].

Das Einbringen der korrekten cDNA des *RPE65* Gens zusammen mit weiteren regulatorischen DNA Sequenzen (u.a. Promotor, poly-A Sequenz) wird mittels rekombinanten adeno-assoziierten Virus (AAV) Vektoren durchgeführt, aus denen fast die gesamte virale DNA entfernt wurde, und die aufgrund ihres Serotyp-abhängigen zellulären Tropismus besonders für den Gentransfer in RPE und Photorezeptoren geeignet sind. Im Falle von Luxturna™ handelt es sich um einen rekombinanten AAV vom Serotyp 2.

Durch das Einbringen der korrekten cDNA des *RPE65* Gens stellt das therapierte RPE eines Patienten das funktionierende Enzym RPE65 her, welches dann im Rahmen des visuellen Zyklus 11-*cis*-Retinal generiert. Durch Transport in die Photorezeptoraußensegmente der noch vorhandenen Photorezeptoren kann somit das licht-sensitive Photopigment generiert und die Phototransduktionskaskade nach Lichteinfall initiiert werden [8]. Es wird aktuell davon ausgegangen, dass Photorezeptoren, deren Funktion wiederhergestellt wurde, nicht weiter degenerieren [9-11].

Das Ziel der Gentherapie mittels voretigene neparvocec-rzyl ist somit eine Verbesserung der Sehfunktion bzw. das Aufhalten des natürlichen Krankheitsverlaufs. Diese spezifische Form der Gentherapie wurde 2007 zum ersten Mal am Patienten durchgeführt [12], Ende 2017 von der FDA und Ende 2018 von der EMA zugelassen.

Weitergehende Übersichtsartikel zu den therapeutischen Strategien der Gentherapie wurde in deutscher Sprache im Ophthalmologen [2] sowie der Zeitschrift für praktische Augenheilkunde publiziert [13]. Die psychologische Situation der Patienten in Anbetracht der Möglichkeit einer Gentherapie wurde in einem Artikel von Nelles und Kollegen diskutiert [14].

Im Folgenden soll auf die Indikationsstellung (die klinische und molekulargenetische Diagnostik, sowie den Nachweis von Zielgewebe), die operative Durchführung der Gentherapie und die Nachsorge eingegangen werden.

2.2 Indikationsstellung für die Therapie mit Luxturna™

Die Indikation zur Gentherapie mittels Luxturna™ kann nach Vorgaben der EMA bei allen Patienten gestellt werden, die drei Kriterien erfüllen:

- Klinische Diagnose einer Netzhautdystrophie
- Molekulargenetisch gesicherte biallelische Mutationen im Gen *RPE65*
- Klinischer Nachweis von verbliebenem Netzhautgewebe als Ziel der Gentherapie

2.2.1. Die klinische Diagnose einer Netzhautdystrophie

In der Zulassungsstudie wurden keine Kriterien für die klinische Diagnose einer Netzhautdystrophie festgelegt [1]. Die klinische Diagnose einer Netzhautdystrophie soll durch eine(n) Facharzt/ärztin für Augenheilkunde mit Erfahrung im Bereich der hereditären Netzhautdystrophien gestellt werden. Hier sind insbesondere die für die Diagnostik von erblichen Netzhautdystrophien spezialisierten Zentren zu nennen.

Wichtig ist hervorzuheben, dass alle Variationen des klinischen Bildes einer Netzhautdystrophie (u.a. LCA, EOSRD, RP) basierend auf *RPE65* Mangel für die Therapie in Frage kommen. Denn wesentlich für den Wirkmechanismus von Luxturna™ ist nicht die klinische Einordnung als vielmehr die krankheitsverursachenden Mutationen auf beiden Allelen des *RPE65*-Gens.

Für die klinische Diagnose empfiehlt es sich, eine formale Familienanamnese zu erheben. In der Regel wird die klinische Diagnose im Weiteren durch folgende Untersuchungen bestätigt [15-18]:

- Ganzfeld-Elektroretinographie (ERG; ISCEV Standard)
- Perimetrie
- Optische Kohärenztomographie
- Fundusautofluoreszenz

2.2.2. Molekulargenetische Diagnostik

In der Zulassungsstudie wurden Patienten mit biallelischen Mutationen in *RPE65* behandelt, aber keine weiterführenden Kriterien für die molekulargenetische Diagnosestellung definiert [1]. Die molekulargenetische Diagnostik soll durch ein zertifiziertes Labor erfolgen und die Ergebnisse sollen im Rahmen einer humangenetischen Beratung dem Patienten bzw. den Erziehungsberechtigten mitgeteilt werden. Da nicht alle Sequenzvarianten in einem Gen pathogen sind, soll die Prüfung der Ursächlichkeit durch entsprechend qualifiziertes Personal erfolgen (Facharzt für Humangenetik, Humanfachgenetiker oder Arzt mit Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik) zu erfolgen. Bei der Einschätzung, ob ein Patient aus genetischer Sicht für eine Gentherapie mit Luxturna™ geeignet ist, sind zwei Kriterien zu erfüllen:

- Biallelismus ist nachgewiesen.
- Die Mutationen sollen in der Regel bei Anwendung des Klassifizierungssystems des „American College for Medical Genetics and Genomics“ (ACMG) als wahrscheinlich pathogene oder pathogene Variante (Kategorie 4-5) eingestuft sein.

Für den formalgenetisch sicheren Nachweis von Biallelismus ist sowohl für homozygote als auch heterozygote Mutationen in der Regel eine Untersuchung beider Elternteile erforderlich (Segregationsanalyse). Mutationen der ACMG Kategorien 1-3 (Normvariante ohne klinische Relevanz, wahrscheinliche Normvariante oder Variante unklarer klinischer Relevanz [VUS]) sind nicht ohne Weiteres ausreichend, um die Indikation einer Gentherapie mit Luxturna™ zu stellen. Interessanterweise wurden in der Zulassungsstudien Patienten behandelt, deren Mutationen aus formalgenetischer Sicht als Varianten unklarer klinischer Relevanz (VUS) gelten (Ohnsman et al., Jahrestagung der American Academy of Ophthalmology 2018). Die vorliegende Evidenz lässt also keine abschließende Bewertung zu, ob nur Patienten mit Mutationen der Kategorie 4 und 5 von der Therapie mit Luxturna™ profitieren. Die Indikationsstellung bei Patienten mit Sequenzvarianten unklarer klinischer Relevanz ist aktuell nicht eindeutig festzulegen.

2.2.3. Nachweis von funktionalem Netzhautgewebe

Die Zellen des RPE sind das vornehmliche Ziel der Behandlung mit voretigene neparvovec-rzyl. Die Behandlung zielt darauf ab, den erkrankten RPE-Zellen die Möglichkeit zu geben, die Retinoid-Isomerohydrolase RPE65 zu produzieren. Dieses Enzym ermöglicht die

Überführung des 11-*trans*-Retinal in 11-*cis*-Retinal. Das 11-*cis*-Retinal ist der lichtempfindliche Bestandteil des Photopigments (Apo-Rhodopsin + 11-*cis*-Retinal in Stäbchen) und wird vom RPE den Photorezeptoren für die Wiederverwendung in der Phototransduktion zur Verfügung gestellt. Dieser wichtige Schritt im Vitamin-A-Stoffwechsel führt somit in Zusammenarbeit zwischen RPE und Photorezeptoren zur nachhaltigen Lichtempfindlichkeit der Netzhaut und damit zur Sehfunktion. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass für eine erfolgreiche Behandlung mit Luxturna™ sowohl RPE Zellen als Empfänger als auch Photorezeptoren und nachgeschaltete Nervenzellen der Netzhaut vorhanden sein müssen, um eine Verbesserung (oder Wiederherstellung) der Sehfunktion wahrscheinlich zu machen. Die Zulassung durch die EMA überlässt es dem behandelnden Arzt abzuschätzen ob noch funktionales Netzhautgewebe vorhanden ist ohne klare Kriterien zu nennen.

In der Zulassungsstudie [1] wurden folgende drei alternative Kriterien für die Feststellung von funktionalem Netzhautgewebe definiert:

- I. Eine Gesamtnetzhautdicke von > 100 µm am hinteren Pol
- II. Eine Restinsel im zentralen (30°) Gesichtsfeld (Isopter III4e)
- III. Ein Areal ohne Atrophie von mindestens drei Papillendurchmessern

Ad I) Der Nachweis von >100 µm Gesamtnetzhautdicke am hinteren Pol ist kritisch zu sehen, da hier nicht zwischen innerer und äußerer Netzhaut differenziert wird. Die Gesamtnetzhautdicke allein ist daher nicht geeignet für die Bewertung, ob eine funktionell bedeutsame Anzahl von RPE-Zellen und Photorezeptoren in einer Art und Weise vorliegen, die einen Therapieeffekt wahrscheinlich machen.

Ad II) Der perimetrische Nachweis einer Restinsel in den zentralen 30° ist ebenfalls kritisch zu sehen, da solch ein Ergebnis bei Vorliegen eines Nystagmus nur bedingt reproduzierbar ist. Noch dazu werden im Alltag ggf. wertvolle Restinseln außerhalb der zentralen 30° nicht berücksichtigt.

Ad III) Das dritte Kriterium wurde in der Zulassungsstudie vorwiegend zum Einschluss von Kleinkindern herangezogen, bei denen eine Untersuchung mittels OCT oder Perimetrie nicht praktikabel war. Die dafür durchgeführte Funduskopie ist nach Ansicht der Autoren aber keine sensitive Methode, um eine Atrophie der äußeren Netzhaut auszuschließen.

Die Korrelation zwischen Struktur der äußeren Netzhaut und der Sehfunktion ist bei Patienten mit Mutationen in *RPE65* gut dokumentiert [19]. Daher sollte als struktureller Nachweis die Dokumentation einer äußeren Körnerschicht (ONL) herangezogen werden. Sollte der Nachweis einer definierten ONL z.B. aufgrund von starkem Nystagmus nicht gelingen, soll funktionales Restgewebe mittels standardisierten Funktionstests belastbar nachgewiesen werden¹.

¹ Wenn bei Kleinkindern (3-6 Jahre) Funktionstests z.T. nicht reproduzierbar durchgeführt werden können aber eine ausreichende Dokumentation einer ONL nicht gelingt, kann von einem funktionalen Restgewebe ausgegangen werden [9].

Eine gute Möglichkeit, das Vorhandensein beider Zellpopulationen (RPE und Photorezeptoren) und deren funktionelles Zusammenspiel zu dokumentieren, besteht darin die Lichtempfindlichkeit mittels FST (*full-field stimulus threshold*) Messung zu testen. In der Zulassungsstudie wurde hierfür weißes Licht verwendet. Während dieses Protokoll sehr sensitiv und unabhängig von der Fixation ist, differenziert es die Photorezeptorklassen nicht und es erscheint zumindest möglich, dass auch intrinsisch photosensitive retinale Ganglienzellen (ipRG) die Wahrnehmung in Abwesenheit einer äußeren Netzhaut (RPE und Photorezeptoren) übernehmen. Zusätzliche FST Messungen mit blauem und rotem Licht können durch den Unterschied der Endschwellenwerte jedoch die Funktion von Stäbchen spezifisch nachweisen [20-23]. Ist weder ein struktureller noch ein funktioneller Nachweis von vitalem Restgewebe zu erbringen, ist eine Behandlung mit Luxturna™ nicht zu empfehlen.

Eine fehlende Antwort im ERG ist ein typischer Befund bei Patienten mit *RPE65* assoziierter Netzhautdystrophie [24] und bedeutet nicht zwingend, dass keine Stäbchen- und/ oder Zapfenfunktion mehr vorhanden ist. Ein nicht messbares ERG Signal ist daher kein Grund, auf eine Therapie mit Luxturna™ zu verzichten.

2.3 Durchführung der retinalen Gentherapie mit voretigene neparvovec-rzyl

Die subretinale Gentherapie mit Luxturna™ soll nur in Zentren mit adäquater Ausstattung zur regelhaften Lagerung und Vorbereitung der Injektionslösung, sowie Erfahrung in der vitreo-retinalen Chirurgie bei Kindern und jungen Erwachsenen durchgeführt werden. Es sollten Vorerfahrungen in der subretinalen Chirurgie bei Patienten mit fortgeschrittener Netzhautdystrophie oder anderen schweren degenerativen Erkrankungen der Netzhautmitte vorliegen. Werden Kinder behandelt, dann soll ein in der Kinderanästhesie erfahrener Anästhesist zur Verfügung stehen sowie die Möglichkeit der postoperativen Überwachung in der Kinderklinik der behandelnden Institution im Fall von Komplikationen.

Die Applikation erfolgt entsprechend den Vorgaben des Herstellers bzw. der das Produkt vertreibenden Firma. Die Vorgaben des Herstellers des durch die FDA zugelassenen Mittels beschreiben die Applikation mittels subretinaler Injektion von 0,3ml der Vektorsuspension [Dosis $1,5 \times 10^{11}$ *vector genomes* (vg)] im Rahmen einer pars plana Vitrektomie (z.B.: 23G oder 25G) mit anschließender Lufttamponade. Es wird empfohlen, das Partnerauge in einem Intervall von 6-18 Tagen zu behandeln.

Der Hersteller wurde von der EMA dazu verpflichtet im Rahmen eines *Risk-Management-Programm* (RMP) eine Schulung zur Rekonstitution und Applikation von Luxturna™ durchzuführen. Die Teilnahme an solch einer Schulung ist verpflichtend vor der Anwendung am Patienten.

2.3.1. Rekonstitution des Vektors

Der Wirkstoff in Luxturna™ besteht aus einem rekombinanten Adeno-assoziierten Virus (AAV) mit therapeutischer Gensequenz, welche die RPE-Zellen in die Lage versetzt die

Retinoid-Isomerohydrolase RPE65 zu produzieren. Die AAV Partikel haben eine Größe von etwa 25nm und sind in wässriger Lösung stabil. Der Wirkstoff soll jedoch bis zur Anwendung bei Temperaturen unter -60°C gelagert werden und die Kühlkette soll verlässlich gewährleistet und dokumentiert sein. Frühestens vier Stunden vor der Applikation kann Luxturna™ für die Anwendung zubereitet werden. Dies soll unter aseptischen Bedingungen und in steriler Arbeitsweise in einer mikrobiologischen Sicherheitswerkbank der Klasse II durchgeführt werden. Die Instrumente und Materialien zur Rekonstitution von Luxturna™ für die Anwendung am Patienten sind an einem operativen Zentrum für Augenheilkunde vorhanden. Die Vorgaben des Gentechnikgesetzes (GenTG) und der Verordnung über die Sicherheitsstufen und Sicherheitsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen (GenTSV) müssen befolgt werden.

Es wird empfohlen, die Rekonstitution durch geschultes Personal im vier-Augen-Prinzip durchführen zu lassen. Die Personen sollen im Umgang mit Stoffen der biologischen Schutzstufe 1 und im Arbeiten an einer Sicherheitswerkbank geschult sein (s.o). Dezierte Standardarbeitsanweisungen (SOPs) zur Durchführung der Rekonstitution und Entsorgung von Abfallprodukten sind zur Einhaltung der Vorgaben des Herstellers und aller sicherheitsrelevanten Vorgaben empfehlenswert. Bei Aufbereitung und Transport der Viruslösung in den OP Saal ist die Sterilität der Viruslösung zu gewährleisten.

2.3.2. Anwendung des Vektors

Alle Instrumente und Materialien zur Applikation von Luxturna™ sollen an dem operativen Zentrum vorhanden sein (z.B. 41G Injektionskanülen). Das gesamte OP Team sollte im Umgang mit Stoffen der biologischen Schutzstufe 1 geschult sein. Der Chirurg sollte Erfahrung in der Subretinalchirurgie und in der vitreoretinalchirurgischen Behandlung von Kindern haben. Idealerweise hat der Chirurg Erfahrung in der ophthalmochirurgischen Behandlung von Patienten mit Netzhautdystrophien.

Es empfiehlt sich, ein Operationsmikroskop mit intraoperativem OCT sowie ein Vitrektomie-System mit der Möglichkeit einer kontrollierten Steuerung der Injektionsgeschwindigkeit durch den Chirurgen [25] zu verwenden. Ein intraoperatives OCT ermöglicht die Unterscheidung zwischen suprachoroidaler, subretinaler oder intraretinaler Flüssigkeit. Eine versehentliche Applikation in den suprachoroidalen statt subretinalen Raum kann so vermieden und die Lokalisation und Ausdehnung der subretinalen Injektion objektiv dokumentiert werden. Eine intraokuläre Applikation des Vektors außerhalb des Subretinalraums hat ungünstige Folgen sowohl für den therapeutischen Effekt (geringere Bioverfügbarkeit im Zielgewebe) als auch das Risikoprofil (höhere systemische Biodistribution) [26, 27]. Vor der Injektion von Luxturna™ kann es daher sinnvoll sein, den potenziellen Subretinalraum zunächst mit einer gepufferten Elektrolytlösung [z.B. *balanced salt solution* (BSS)] zu öffnen. Luxturna™ kann dann durch die initiale Retinotomie appliziert werden. Es empfiehlt sich ein anschließender Luft-Flüssigkeitsaustausch, um eventuell vorhandene Viruspartikel im Glaskörperraum zu beseitigen. Hierbei sollte darauf geachtet werden, die Aspiration nicht in der Nähe der Retinotomie durchzuführen. Der Chirurg entscheidet im jeweiligen Fall, ob Nähte an den Sklerotomien und/oder eine Lufttamponade erforderlich sind.

Die Entsorgung der Viruslösung, sowie die Flächendesinfektion des OP Saals sollen den Bestimmungen vor Ort entsprechen. Wesentlich hierfür sind die aktuellen Veröffentlichungen des Robert Koch Instituts zur Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln unbehüllter Viren: (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Desinfektionsmittel/Virusinaktivierung/Aufber_Medizinprod_FAQ_07.html).

Begleitmedikation

Eine entzündungshemmende Begleitmedikation wird gemäß der Fachinformation empfohlen: Prednisolon (1mg/kgKG/Tag, jedoch maximal 40mg/Tag) über insgesamt 7 Tage (beginnend 3 Tage vor der Verabreichung von voretigene neparvovec-rzyl) gefolgt von einer stufenweisen Reduktion der Maximaldosis über 10 Tage. Diese systemische Therapie sollte mit einer üblichen Lokaltherapie für vitrektomierte Patienten kombiniert werden (z.B. Augentropfen mit steroidalen oder nichtsteroidalen Antiphlogistika und Antibiotika).

Behandlung des Partnerauges

Die FDA empfiehlt, das zweite Auge in einem Intervall von 6-18 Tagen zu behandeln¹. Diese Empfehlung beruht auf den Ergebnissen der Zulassungstudie [1], sowie einer vorhergehenden Sicherheitsstudie [28] und allgemeinen immunologischen Erkenntnissen [29] zur Immunreaktion des Auges auf virale Vektoren. Die EMA hat hierzu keine klaren Empfehlungen ausgesprochen, verweist aber ebenfalls auf die Zulassungstudie.

2.4 Nachsorge nach Therapie mit voretigene neparvovec-rzyl

Die Nachkontrollen haben das Ziel, behandlungsbedürftige Komplikationen (z.B. Endophthalmitis, okuläre Hypertension, Netzhautforamen, Glaskörperblutung, Katarakt) zu erkennen und orientiert sich daher an den lokalen Schemata zur Nachkontrolle von altersentsprechenden Vitrektomie-Patienten (Nebenwirkungsspektrum aus den klinischen Studien siehe Tabelle 1).

Nebenwirkungen	Studienteilnehmer (n = 41)	Behandelte Augen (n = 81)
Summe aller okulärer Nebenwirkungen	27 (66%)	46 (57%)
Konjunktivale Hyperämie	9 (22%)	9 (11%)
Katarakt	8 (20%)	15 (19%)
Erhöhter Augeninnendruck	6 (15%)	8 (10%)
Netzhautforamen	4 (10%)	4 (5%)
Hornhautdellen	3 (7%)	3 (4%)
Makulaforamen	3 (7%)	3 (4%)
Subretinale Ablagerungen*	3 (7%)	3 (4%)
Entzündung des Auges	2 (5%)	4 (5%)
Reizung des Auges	2 (5%)	2 (2%)

¹https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0ahUKEwj1IsiF0eHbAhVJa1AKHdK8BaYQFghGMAM&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FbiologicsBloodVaccines%2FCellularGeneTherapyProducts%2FApprovedProducts%2FUcM589541.pdf&usg=AOvVaw1_at1pmgjyPsqjIwnhOqN6

Okuläre Schmerzen	2 (5%)	2 (2%)
Epiretinale Gliose	2 (5%)	3 (4%)
Foveale Atrophie mit Zentralskotom	1 (2%)	2 (2%)
Endophthalmitis	1 (2%)	1 (1%)
Foveale Schisis	1 (2%)	1 (1%)
Netzhautblutung	1 (2%)	1 (1%)

Tabelle 1: Okuläre Nebenwirkungen nach Therapie mit Luxturna™(n=41) aus der Zulassungsstudie [1]. *Vorübergehende und asymptomatische Ansammlung von Präzipitaten unter der Retintomie 1-6 Tage nach der Injektion.

Ein weiteres Ziel der Nachkontrollen ist die Prüfung und Dokumentation der Verbesserung der Sehfunktionen bzw. der Erhalt der Sehfunktionen im Langzeitverlauf. Sehfunktionen, die in der Zulassungsstudie eine signifikante Besserung erfahren haben, sind die Orientierung und Mobilität in niedrigen Helligkeiten (*multi-luminance mobility testing, MLMT*) und die Netzhautsensitivität gemessen durch FST (*fullfield stimulus threshold*) [1]. Die Verbesserungen der Sehfunktionen waren vor allem im Zeitraum 2 Wochen - 6 Monate deutlich und konnten zum Teil auch nach 5 Jahren noch nachgewiesen werden [1, 30-32].

Anhand dieser Daten soll die postoperative Funktionsprüfung mindestens die Messung der bestkorrigierten Sehschärfe und der globalen Netzhautsensitivität (FST) beinhalten. Die quantitative Prüfung der Mobilität (MLMT) sowie eine standardisierte Pupillographie und die funduskontrollierte Perimetrie sind empfehlenswerte Funktionsprüfungen. Als morphologische Untersuchungen werden OCT und FAF Aufnahmen empfohlen.

Die EMA fordert im Rahmen des o.g. *Risk-Management-Programm* (RMP) eine Erfassung aller mit Luxturna™ behandelten Patienten um über einen Zeitraum von 5 Jahren die Sicherheit und Wirksamkeit zu prüfen. Details zum Umfang der Untersuchungen, die hier erfasst werden sollen, sind zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht bekannt.

Redaktionskomitee:

Prof. Dr. med. Dominik Fischer, Tübingen (federführend)

Prof. Dr. med. Bernd Bertram, Aachen

Prof. Dr. med. Ulrich, Kellner, Siegburg

Prof. Dr. med. Hansjuergen Agostini, Freiburg im Breisgau

Prof. Dr. med. Birgit Lorenz, Gießen

Dr. med. Philipp Herrmann, Bonn

Angaben zu den Interessenkonflikten siehe Anhang

Literatur

1. Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, Wittes J, Pappas J, Elci O, McCague S, Cross D, Marshall KA, Walshire J, Kehoe TL, Reichert H, Davis M, Raffini L, George LA, Hudson FP, Dingfield L, Zhu X, Haller JA, Sohn EH, Mahajan VB, Pfeifer W, Weckmann M, Johnson C, Gewaily D, Drack A, Stone E, Wachtel K, Simonelli F, Leroy BP, Wright JF, High KA, Maguire AM (2017) Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 390: 849-860 DOI 10.1016/S0140-6736(17)31868-8
2. Bellingrath JS, Fischer MD (2015) [Gene therapy as a treatment concept for inherited retinal diseases]. *Ophthalmologe* 112: 720-727 DOI 10.1007/s00347-015-0121-8
3. Fischer MD (2016) On Retinal Gene Therapy. *Ophthalmologica* 236: 1-7 DOI 10.1159/000445782
4. Thompson DA, Gyurus P, Fleischer LL, Bingham EL, McHenry CL, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E, Lorenz B, Richards JE, Jacobson SG, Sieving PA, Gal A (2000) Genetics and phenotypes of RPE65 mutations in inherited retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 4293-4299
5. Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, Pennesi ME, Leroy BP, Hamel CP, Pierce E, Sallum J, Larsen M, Stieger K, Preising M, Weleber R, Yang P, Place E, Liu E, Schaefer G, DiStefano-Pappas J, Elci OU, McCague S, Wellman JA, High KA, Reape KZ (2018) The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy due to Biallelic Mutations in the RPE65 Gene. *Am J Ophthalmol* DOI 10.1016/j.ajo.2018.09.024
6. Lorenz B, Gyurus P, Preising M, Bremser D, Gu S, Andrassi M, Gerth C, Gal A (2000) Early-onset severe rod-cone dystrophy in young children with RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41: 2735-2742
7. Lorenz B, Poliakov E, Schambeck M, Friedburg C, Preising MN, Redmond TM (2008) A comprehensive clinical and biochemical functional study of a novel RPE65 hypomorphic mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49: 5235-5242 DOI 10.1167/iovs.07-1671
8. Narfstrom K, Vaegan, Katz M, Bragadottir R, Rakoczy EP, Seeliger M (2005) Assessment of structure and function over a 3-year period after gene transfer in RPE65-/- dogs. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 111: 39-48 DOI 10.1007/s10633-005-3159-0
9. Maguire AM, High KA, Auricchio A, Wright JF, Pierce EA, Testa F, Mingozzi F, Bencicelli JL, Ying GS, Rossi S, Fulton A, Marshall KA, Banfi S, Chung DC, Morgan JI, Hauck B, Zeleniaia O, Zhu X, Raffini L, Coppieters F, De Baere E, Shindler KS, Volpe NJ, Surace EM, Acerra C, Lyubarsky A, Redmond TM, Stone E, Sun J, McDonnell JW, Leroy BP, Simonelli F, Bennett J (2009) Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 374: 1597-1605 DOI 10.1016/S0140-6736(09)61836-5
10. Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, Pugh EN, Jr., Mingozzi F, Bencicelli J, Banfi S, Marshall KA, Testa F, Surace EM, Rossi S, Lyubarsky A, Arruda VR, Konkle B, Stone E, Sun J, Jacobs J, Dell'Osso L, Hertle R, Ma JX, Redmond TM, Zhu X, Hauck B, Zeleniaia O, Shindler KS, Maguire MG, Wright JF, Volpe NJ, McDonnell JW, Auricchio A, High KA,

- Bennett J (2008) Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358: 2240-2248 DOI 10.1056/NEJMoa0802315
11. Cideciyan AV, Jacobson SG, Beltran WA, Sumaroka A, Swider M, Iwabe S, Roman AJ, Olivares MB, Schwartz SB, Komaromy AM, Hauswirth WW, Aguirre GD (2013) Human retinal gene therapy for Leber congenital amaurosis shows advancing retinal degeneration despite enduring visual improvement. *Proc Natl Acad Sci U S A* DOI 10.1073/pnas.1218933110
 12. Bainbridge JW, Smith AJ, Barker SS, Robbie S, Henderson R, Balaggan K, Viswanathan A, Holder GE, Stockman A, Tyler N, Petersen-Jones S, Bhattacharya SS, Thrasher AJ, Fitzke FW, Carter BJ, Rubin GS, Moore AT, Ali RR (2008) Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358: 2231-2239 DOI 10.1056/NEJMoa0802268
 13. Stieger K, Lorenz B (2018) Gentherapie bei degenerativen Erkrankungen der Netzhaut - ein Update. *Zeitschrift für praktische Augenheilkunde* 39
 14. Nelles M, Stieger K, Preising MN, Kruse J, Lorenz B (2015) Shared decision-making, control preferences and psychological well-being in patients with RPE65 deficiency awaiting experimental gene therapy. *Ophthalmic Res* 54: 96-102 DOI 10.1159/000435887
 15. Lorenz B, Wabbels B, Wegscheider E, Hamel CP, Drexler W, Preising MN (2004) Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in RPE65. *Ophthalmology* 111: 1585-1594 DOI 10.1016/j.ophtha.2004.01.033
 16. Paunescu K, Wabbels B, Preising MN, Lorenz B (2005) Longitudinal and cross-sectional study of patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with RPE65 mutations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243: 417-426 DOI 10.1007/s00417-004-1020-x
 17. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, Holder GE, Brodie SE (2018) ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology* 136: 1-26 DOI 10.1007/s10633-017-9621-y
 18. Kumaran N, Pennesi ME, Yang P, Trzupek KM, Schlechter C, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M (1993) Leber Congenital Amaurosis / Early-Onset Severe Retinal Dystrophy Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (eds) *GeneReviews*(R), Seattle (WA).
 19. Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, Heon E, Golczak M, Beltran WA, Sumaroka A, Schwartz SB, Roman AJ, Windsor EA, Wilson JM, Aguirre GD, Stone EM, Palczewski K (2007) Human cone photoreceptor dependence on RPE65 isomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 15123-15128 DOI 10.1073/pnas.0706367104
 20. Lorenz B, Strohmayer E, Zahn S, Friedburg C, Kramer M, Preising M, Stieger K (2012) Chromatic pupillometry dissects function of the three different light-sensitive retinal cell populations in RPE65 deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 5641-5652 DOI 10.1167/iovs.12-9974
 21. Roman AJ, Schwartz SB, Aleman TS, Cideciyan AV, Chico JD, Windsor EA, Gardner LM, Ying GS, Smilko EE, Maguire MG, Jacobson SG (2005) Quantifying rod photoreceptor-

- mediated vision in retinal degenerations: dark-adapted thresholds as outcome measures. *Exp Eye Res* 80: 259-272 DOI 10.1016/j.exer.2004.09.008
22. Roman AJ, Cideciyan AV, Aleman TS, Jacobson SG (2007) Full-field stimulus testing (FST) to quantify visual perception in severely blind candidates for treatment trials. *Physiol Meas* 28: N51-56 DOI 10.1088/0967-3334/28/8/N02
 23. Jacobson SG, Aleman TS, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Windsor EA, Schwartz SB, Heon E, Stone EM (2009) Defining the residual vision in leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 2368-2375 DOI 10.1167/iops.08-2696
 24. Gu SM, Thompson DA, Srikumari CR, Lorenz B, Finckh U, Nicoletti A, Murthy KR, Rathmann M, Kumaramanickavel G, Denton MJ, Gal A (1997) Mutations in RPE65 cause autosomal recessive childhood-onset severe retinal dystrophy. *Nat Genet* 17: 194-197 DOI 10.1038/ng1097-194
 25. Fischer MD, Hickey DG, Singh MS, MacLaren RE (2016) Evaluation of an Optimized Injection System for Retinal Gene Therapy in Human Patients. *Hum Gene Ther Methods* 27: 150-158 DOI 10.1089/hgtb.2016.086
 26. Seitz IP, Michalakakis S, Wilhelm B, Reichel FF, Ochakovski GA, Zrenner E, Ueffing M, Biel M, Wissinger B, Bartz-Schmidt KU, Peters T, Fischer MD, for the RDCC (2017) Superior Retinal Gene Transfer and Biodistribution Profile of Subretinal Versus Intravitreal Delivery of AAV8 in Nonhuman Primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58: 5792-5801 DOI 10.1167/iops.17-22473
 27. Reichel FF, Peters T, Wilhelm B, Biel M, Ueffing M, Wissinger B, Bartz-Schmidt KU, Klein R, Michalakakis S, Fischer MD, Consortium R-C (2018) Humoral Immune Response After Intravitreal But Not After Subretinal AAV8 in Primates and Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59: 1910-1915 DOI 10.1167/iops.17-22494
 28. Bennett J, Ashtari M, Wellman J, Marshall KA, Cyckowski LL, Chung DC, McCague S, Pierce EA, Chen Y, Bennicelli JL, Zhu X, Ying GS, Sun J, Wright JF, Auricchio A, Simonelli F, Shindler KS, Mingozzi F, High KA, Maguire AM (2012) AAV2 gene therapy readministration in three adults with congenital blindness. *Sci Transl Med* 4: 120ra115 DOI 10.1126/scitranslmed.3002865
 29. Willett K, Bennett J (2013) Immunology of AAV-Mediated Gene Transfer in the Eye. *Frontiers in immunology* 4: 261 DOI 10.3389/fimmu.2013.00261
 30. Testa F, Maguire AM, Rossi S, Pierce EA, Melillo P, Marshall K, Banfi S, Surace EM, Sun J, Acerra C, Wright JF, Wellman J, High KA, Auricchio A, Bennett J, Simonelli F (2013) Three-Year Follow-up after Unilateral Subretinal Delivery of Adeno-Associated Virus in Patients with Leber Congenital Amaurosis Type 2. *Ophthalmology* 120: 1283-1291 DOI 10.1016/j.ophtha.2012.11.048
 31. Ashtari M, Zhang H, Cook PA, Cyckowski LL, Shindler KS, Marshall KA, Aravand P, Vossough A, Gee JC, Maguire AM, Baker CI, Bennett J (2015) Plasticity of the human visual system after retinal gene therapy in patients with Leber's congenital amaurosis. *Sci Transl Med* 7: 296ra110 DOI 10.1126/scitranslmed.aaa8791
 32. Jacobson SG, Cideciyan AV, Roman AJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Heon E, Hauswirth WW (2015) Improvement and Decline in Vision with Gene Therapy in Childhood Blindness. *New England Journal of Medicine* 372: 1920-1926 DOI doi:10.1056/NEJMoa1412965

Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte Stellungnahme zur therapeutischen Anwendung von voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna™) in der Augenheilkunde

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte
Agostini, Prof. Dr. Hans	Ja Novartis, Bayer, Roche, Allergan, Zeiss	Ja Novartis, Allergan, Zeiss	Ja Novartis	Nein	Nein	Nein	Ja DOG, RG, BVA	Nein	Universitäts-Augenklinik Freiburg	Nein
Bertram, Prof. Dr. Bernd	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja BVA 1. Vorsitzender, DOG Mitglied des Gesamtpräsidiums, Sprecher der DOG-BVA-Leitlinien-Kommission	Nein	selbständiger Augenarzt	Nein
Fischer, Prof. Dr. Dominik	Ja Beratertätigkeit für Nightstar Therapeutics, EyeServe, Horama, Sanofi, Adelphi Values, Novartis, Bayer, Casebia Therapeutics	Ja Honorare für Vortragstätigkeiten von Nightstar Therapeutics, Novartis, Bayer	Ja Drittmittel für Forschungsvorhaben von Nightstar Therapeutics, Novartis, Bayer, Casebia Therapeutics	Ja Patent zur Behandlung der Retinitis Pigmentosa (# 201847008540, Oxford University Innovation Limited)	Nein	Nein	Ja Mitglied der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Mitglied der Retinologischen Gesellschaft	Nein	Universitäts-Klinikum Tübingen	Nein

Anhang – Tabellarische Zusammenfassung der Erklärungen über Interessenkonflikte
Stellungnahme zur therapeutischen Anwendung von voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna™) in der Augenheilkunde

Herrmann, Dr. Philipp	Nein	Ja Allergan, Bayer, Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DOG	Nein	Univ. Augenlinik Bonn	Nein
Keller, Prof. Dr. Ulrich	Ja Grünenthal GmbH, Roche GmbH	Ja Heidelberg Engineering GmbH, Novartis, Bayer Vital GmbH	Ja Bayer Vital GmbH, Mylan Ltd, Novartis GmbH, Samsung GmbH, Roche GmbH	Nein	Nein	Nein	Ja Vereinigung operierender Augenärzte Nordrhein (Vorsitzender), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Association for Research in Vision and Ophthalmology,	Nein	MVZ Augenärztliches Diagnostik- und Therapiezentrum Siegburg GmbH	Nein
Lorenz, Prof. Dr. Birgit	Nein	Ja Novartis GmbH, Spark Therapeutics USA, Bayer Vital GmbH	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DOG, RG, BVA, ARVO	Nein	Justus-Liebig Universität Gießen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen	Nein