



Berufsverband der Augenärzte
Deutschlands e.V.



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft
der Augenärzte

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

**Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen
Makuladegeneration: Therapeutische Strategien**

Stand Februar 2012

Kernaussagen

1. **Diagnostik und Indikationsstellung zur Primärtherapie:** Initial zur primären Indikationsstellung sind folgende Untersuchungen notwendig: Bestimmung des bestkorrigierten Visus, binokulare Ophthalmoskopie, Fluoreszein-Angiographie sowie SD-OCT-Untersuchung. Bei Vorliegen der klinisch-angiographischen Kriterien einer sub- oder extrafovealen okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression oder einer klassischen CNV (minimal oder überwiegend) ist eine Therapie indiziert ¹⁹.
2. **Auswahl der Therapie:** Ranibizumab ist bei neovaskulärer AMD als zugelassenes Medikament Mittel der ersten Wahl. Bevacizumab hat als off-label-Medikament basierend auf den Ergebnissen der CATT-Studie ²⁰ die gleiche Effektivität. Wirksamkeit und Therapieschema von VEGF-trap eye ¹⁵ sind auf Grund der Publikationssituation trotz Zulassung in den USA (Zulassung in Deutschland für die 2. Jahreshälfte 2012 erwartet) nicht eindeutig beurteilbar. Eine Laserkoagulation, eine photodynamische Therapie oder eine Therapie mit Pegaptanib kommen allenfalls noch in sehr seltenen Ausnahmefällen in Frage.
3. **Behandlungsstrategie:** Es erfolgt eine initiale Behandlung mit drei intravitrealen Injektionen in monatlichen Abständen. Danach ist eine individualisierte Therapie bei fortbestehender Aktivität der CNV nach einem PRN-Schema (pro-re-nata) sinnvoll, da bei dieser Vorgehensweise bei gleicher funktioneller Effektivität das Endophthalmitis-Risiko gegenüber monatlicher Dauerbehandlung signifikant niedriger ist (CATT-Studie) ²⁰.
4. **Diagnostik nach der initialen Therapie:** Um eine Restaktivität oder erneute Aktivität der CNV frühzeitig zu erfassen, ist zumindest im ersten halben Jahr nach der letzten Injektion in monatlichen Abständen eine Bestimmung des bestkorrigierten Visus, eine Fundusuntersuchung sowie eine SD-OCT-Untersuchung vorzunehmen. Eine Fluoreszein-Angiographie ist zudem sinnhaft, wenn diese Befunde nicht zu einem eindeutigen Ergebnis führen.
5. **Kriterien für eine Wiederbehandlung:** Mit einem vorwiegend auf dem SD-OCT-Befund basierten PRN-Wiederbehandlungsschema (Abb. 4) können ähnliche Visusergebnisse erzielt werden wie mit monatlicher Applikation; dies wird durch die CATT-Studie ²⁰ und prospektive Fallserien unterstützt, deren Daten darauf hinweisen, dass morphologische Wiederbehandlungskriterien sensitiver als

funktionelle sind („Morphologie vor Funktion“) ¹⁷. Die SD-OCT-Bildgebung ermöglicht hierbei eine sichere Lokalisation und Vergleichbarkeit der morphologischen Merkmale im Verlauf. Demgegenüber geht das alleinige Visuskriterium der aktuellen Ranibizumab-Fachinformation auf die Interpretation der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zurück und wurde in empirischen Studien bisher nicht belegt. Im Gegenteil signalisieren die vorliegenden Studien schlechtere funktionelle Resultate innerhalb von 12 Monaten, wenn nur der Visusverlauf als Kriterium für die Wiederbehandlung herangezogen wird. Die Zulassungsstudien beinhalten zudem die sehr aufwändige Erhebung eines ETDRS-Visus, weswegen der Wert eines unter Alltagsbedingungen erhobenen Visus als Kriterium für eine Behandlungsempfehlung erst noch als effektiv belegt werden müsste.

- 6. Therapieende oder Therapieabbruch:** Bei der Mehrzahl der Patienten muss die Therapie nach der initialen Dreierserie fortgesetzt oder nach einem inaktiven Intervall wieder mit jeweils einer neuen Serie von 3 Injektionen in monatlichem Abstand aufgenommen werden. Die Therapie kann beendet werden, wenn auf Grund fibrotischer oder atrophischer Prozesse bei stabilisiertem OCT-Befund durch eine weitere Therapie kein relevanter positiver Einfluss auf die Funktion mehr zu erwarten ist. Zudem ist ein Therapieabbruch angezeigt, wenn ausgedehnte subretinale Fibrosen oder RPE-Atrophien sichtbar sind oder wenn ein weiterer Visusverlust durch die Therapie nicht aufgehalten werden kann und der Visus unter 0,05 absinkt (mögliche Ausnahme hierbei: akute subretinale Blutung).

1. Einleitung

Die Strategie der Anti-VEGF-Therapie bei der Behandlung der neovaskulären AMD hat sich seit den letzten Stellungnahmen der deutschen Fachgesellschaften ^{1, 3, 4, 5, 6, 7} weiter verfestigt. Dies gilt sowohl für die wissenschaftliche Beurteilung der Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Medikamente als auch für die klinische Umsetzung im Behandlungsalltag. Generell hat sich als initiale Therapie eine Serie von drei Injektionen in jeweils monatlichen Abständen bewährt. Die Wiederbehandlungsstrategie sollte sich in Deutschland gemäß der letzten AMD-Stellungnahme vom Januar 2011 ⁵ an morphologischen Kriterien der Beurteilung einer erneuten bzw. persistierenden Aktivität der CNV orientieren, da sie gegenüber funktionellen Kriterien sensitiver sind („Morphologie vor Funktion“). Da diese Strategie weiter wissenschaftlich untermauert wurde (z.B. CATT-Studie) und das Umfeld sich erneut geändert hat (neue Fachinformation für Ranibizumab ², erste Studienergebnisse für VEGF-trap eye ¹⁵), erscheint es sinnvoll, eine aktualisierte zusammenfassende Empfehlung zur Anti-VEGF-Therapie der exsudativen AMD in Deutschland herauszugeben.

2. Diagnostik und Indikationsstellung

Als Grunddiagnostik sind die Erhebung der Anamnese (event. mit Amsler-Test), des bestkorrigierten Visus und die Ophthalmoskopie unverzichtbar. Hierbei ist zur Visuserhebung im klinischen Alltag kritisch anzumerken, dass in allen Zulassungsstudien und zahlreichen Fallserien ein ETDRS-Visus nach definierten Kriterien als Grundlage der Analyse einer funktionellen Effektivität zugrunde liegt. Dieses Verfahren ist sehr differenziert und zeitaufwändig. Es findet im klinischen Alltag meist keine Anwendung und die dort erhobenen Visuswerte sind nicht übertragbar oder qualitativ mit dem ETDRS-Visus vergleichbar. Da außerdem in allen Zulassungsstudien die fluoreszeinangiographische Differenzierung der exsudativen AMD als Eingangskriterium zugrunde gelegt wurde, ist die Fluoreszeinangiographie auch weiterhin der „Goldstandard“ bei der Indikationsstellung zur ersten Behandlungsserie einer Anti-VEGF-Therapie. Hierbei wurde in allen klinischen Studien als „Mindestaktivität“ einer Läsion das Vorliegen eines klassischen Anteils der CNV (minimal oder überwiegend) oder einer okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression (dokumentierter Visusverlust, Größenwachstum der Läsion,

assoziierte sub- oder intraretinale Blutung) gefordert^{8-9, 20, 21}. Läsionen ohne diese Charakteristika sollten zunächst weiter beobachtet werden. Eine klinische Differenzierung der genannten Ausprägungsformen anhand des Spectral Domain (SD)-OCT ist nicht möglich, da seine Befunde nicht direkt vergleichbar mit den fluoreszenzangiographischen Charakteristika sind. Dennoch ist eine additive SD-OCT-Untersuchung sehr sinnvoll, um weitere Charakteristika des Krankheitsprozesses und die Ausgangssituation für den Vergleich der Therapieeffekte im Verlauf zu dokumentieren. Zudem kann das SD-OCT wie auch in Einzelfällen eine ICG-Angiographie (polypoide choroidale Vaskulopathie – PCV - oder retinale angiomatöse Proliferation - RAP) für die primäre Diagnostik wichtig sein.

Zur wissenschaftlichen Bewertung der optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) muss zudem gesagt werden, dass auf diesem Gebiet in den letzten Jahren eine technische „Revolution“ stattgefunden hat. Bei der initialen Diagnostik und besonders bei den Folgeuntersuchungen nach Anti-VEGF-Therapie bei der exsudativen AMD ermöglicht das SD-OCT indikationsbezogen eine differenziertere Einschätzung als in den früheren Stellungnahmen. Wurde in den großen Ranibizumab-Zulassungsstudien mangels Verfügbarkeit die morphologische Diagnostik im Schnittbildverfahren nicht durchgehend eingesetzt (deshalb Zulassungen rein visusbezogen), so wurden durch den Einsatz des Time-Domain-OCT (Zeiss III) mit wenigen Netzhautschnitten klinische Daten zum morphologischen Verlauf unter der Anti-VEGF-Therapie bei AMD-Patienten erhoben. Allerdings waren die technischen Limitationen dieser Technologie (nicht kontrollierbare Sicherstellung der Wiederholbarkeit der Netzhaut-Messungen, unzureichende Vergleichbarkeit der Netzhautareale bei aufeinanderfolgenden Untersuchungen, geringe Auflösungstiefe der Schnitte) so gravierend, dass ein grundlegender Einsatz beim Monitoring nicht sinnvoll erschien⁶. Mit der Einführung des Spectral-Domain OCT (SD-OCT) hat sich diese Situation grundlegend geändert²³. Diese Technologie besitzt eine deutlich höhere Auflösung der Strukturen und ermöglicht eine hoch-differenzierte Beurteilung der Netzhaut und der subretinalen Strukturen und hier besonders der Flüssigkeitsansammlungen und Netzhautdicken. Ferner steht eine kontrollierte Aufnahmetechnik zur Wiedererkennung von Netzhautarealen zur Verfügung, die einen Vergleich identischer Netzhautschnitte an verschiedenen Untersuchungsterminen ermöglicht. Diese Fortschritte wurden in zahlreichen Studien untersucht und nachgewiesen^{11, 14, 18, 22, 26, 27}. Sie erlauben es nun, das SD-OCT nach wissenschaftlich

gesicherten Kriterien als wichtiges und verlässliches Verfahren zur Verlaufsbeobachtung der neovaskulären AMD zu empfehlen (Auswertestrategie zur Wiederbehandlung s.u.), wenn folgende Faktoren beim Untersucher zwingend beachtet werden:

- Die Verlaufskontrolle einer begonnenen Therapie sollte mit dem gleichem SD-OCT-Gerätetyp erfolgen. Dies stellt die notwendige Vergleichbarkeit der diagnostischen Aufnahmen von Erst- und Folgeuntersuchungen sicher.
- Das Aufnahmeprotokoll muss eine entsprechend hohe räumliche Auflösung des SD-OCT Volumenscans der gesamten Makularegion sicherstellen. Die Scans sollten maximal 150µm voneinander entfernt sein. Eine hohe Bildqualität jedes einzelnen SD-OCT-Schnittbildes im Volumenscan ermöglicht die zuverlässige Detektion morphologischer Zeichen persistierender oder neuer Krankheitsaktivität.
- Es ist zu beachten, dass sich im Verlauf einer Anti-VEGF-Therapie üblicherweise eine Vielzahl von SD-OCT-Untersuchungen ansammeln. Diese sind nur dann für eine klinische Interpretation der gesamten Untersuchungsreihe geeignet, wenn eine hohe Messgenauigkeit von Untersuchung zu Untersuchung und ein standardisiertes Aufnahmeprotokoll des SD-OCT-Volumenscans verwendet werden.

3. Medikamente und Ergebnisse klinischer Studien

3.1. Prinzip der Therapie und eingesetzte Medikamente und Verfahren:

Das Prinzip der Therapie mit VEGF-Inhibitoren sowie der Aufbau der verschiedenen Substanzen (Pegaptanib (Macugen), Ranibizumab (Lucentis), Bevacizumab (Avastin), VEGF-trap eye (Eylea)) wurde in den früheren AMD-Stellungnahmen ausführlich dargestellt ^{1, 3, 4, 5, 6, 7}. Bei der Therapie mit diesen Substanzen wird primär die Permeabilität der pathologischen Gefäße limitierend beeinflusst. Die weitere Umwandlung der CNV in Richtung fibrovaskuläre Narbe kann eventuell ebenfalls vorangebracht werden bzw. erfolgt unter der Behandlung dem natürlichen Verlauf folgend in Monaten bis Jahren. Bezüglich der konkreten Einschätzung und Anwendung der Medikamente ist weiterhin festzuhalten, dass Ranibizumab bei exsudativer AMD als zugelassenes Medikament das Mittel der ersten Wahl ist. Hierbei wurde die rechtliche Beurteilung der „Auseinzelung“ von Ranibizumab hinsichtlich einer „industriellen Auseinzelung“ von verschiedenen Gerichten unterschiedlich gesehen und bleibt daher umstritten.

Für Bevacizumab konnte sowohl für die monatliche Gabe als auch bei Anwendung eines PRN-Schemas eine gleich gute Wirksamkeit bei ähnlichem Nebenwirkungsspektrum in der CATT-Studie²⁰ nachgewiesen werden. Weiterhin bleibt aber trotzdem für Bevacizumab die off-label-Situation mit entsprechenden juristischen Implikationen bestehen.

Für die Einschätzung von VEGF-trap eye¹⁵ muss angemerkt werden, dass bezüglich der Effektivität auf Grund der Publikationssituation (noch keine publizierten Studienergebnisse für den 1- oder den 2-Jahreszeitraum) trotz Zulassung in den USA (Zulassung in Deutschland wird für die 2. Jahreshälfte 2012 erwartet) keine eindeutige Beurteilung nach den dieser Stellungnahme zugrundeliegenden Kriterien möglich ist. Wenn entsprechende Publikationen vorliegen, wird die vorliegende Stellungnahme aktualisiert werden.

Ferner ist anzumerken, dass eine Laserkoagulation, eine photodynamische Therapie oder eine Therapie mit Pegaptanib allenfalls noch in sehr seltenen Ausnahmefällen in Frage kommen. Außerdem bleibt eine Übertragung der in dieser Stellungnahme empfohlenen Therapie auf extrafoveale Läsionen weiterhin sinnvoll.

3.2. Ergebnisse wichtiger klinischer Studien:

3.2.1. CATT-Studie:

In der Studie „Comparison of Age-related macular degeneration Treatment Trials“²⁰ wurden die Effektivität und Sicherheit von Ranibizumab und Bevacizumab bei Anwendung eines starren monatlichen Injektionsschemas oder eines OCT-basierten Wiederbehandlungsschemas verglichen (vier Behandlungsarme: Ranibizumab monatlich vs Bevacizumab monatlich vs PRN-Ranibizumab vs PRN-Bevacizumab; Follow-up 12 Monate; PRN = pro re nata (bei Bedarf); Studiendesign analog Phase III-Studie):

3.2.1.1. Vergleich Lucentis mit Avastin:

In der genannten Studie war kein statistisch signifikanter Unterschied beim durchschnittlichen Visusgewinn nach 12 Monaten zwischen den beiden Substanzen festzustellen (Abb. 1 und Abb. 2). Die „ödemreduzierende“ Wirkung (Antipermeabilitätseffekt) war gemessen mit dem Time Domain-OCT 3 der Firma Zeiss bei monatlicher Gabe von Ranibizumab gegenüber den anderen 3 Behandlungsarmen

gering, aber signifikant stärker (ca. 30 μm) (Abb. 3). Allerdings fanden sich bezüglich des Visus bei der 12- Monatsanalyse keine signifikanten Unterschiede.

Bezüglich der okulären Sicherheit gab es keine Unterschiede zwischen den Substanzen. Allerdings waren in den Bevacizumab-Behandlungsarmen signifikant häufiger allgemeine Nebenwirkungen zu beobachten, die aber bisher nicht dem Spektrum der Anti-VEGF-Medikamente zugeordnet worden waren. Ursächliche Zusammenhänge und differenzierende Sicherheitsabwägungen wurden in den Publikationen auf Grund der für Sicherheitsaussagen zu geringen Fallzahlen nicht gezogen^{9,20}.

3.2.1.2. Vergleich monatliche Applikation mit OCT-basiertes PRN-Schema:

Wie erwähnt, gab es bei den Visusergebnissen nach 12 Monaten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit einem starren monatlichen Injektionsintervall und den Behandlungsarmen mit einem individualisierten Wiederbehandlungsschema beginnend 1 Monat nach der ersten Injektion. Als Wiederbehandlungskriterien wurden folgende Faktoren in der CATT-Studie verwendet:

- *persistierende oder neue sub- oder intraretinale Flüssigkeit im OCT (Time Domain-OCT; "macular thickness map")*
- *neue/persistierende Blutung in der Makula*
- *Visusabfall im Vergleich zur Voruntersuchung*
- *Leckage/Größenzunahme der Läsion im Fluoreszeinangiogramm*

Generell wurden die OCT-Kriterien am häufigsten als Grund für eine Weiterbehandlung herangezogen, wobei bei der Bewertung die schlechtere Auflösung des Time-Domain-OCT gegenüber den neuen Spectral Domain-OCT zu berücksichtigen ist.

3.2.1.3. Endophthalmitis-Risiko:

Als ganz entscheidender weiterer Punkt bei der Analyse der ophthalmologischen Komplikationen zwischen den vier verschiedenen Behandlungsarmen konnte zudem gezeigt werden, dass die PRN-Arme (im Mittel ca. 7 Injektionen in 12 Mo) gegenüber den Behandlungsarmen mit monatlicher Injektion (12 Injektionen in 12 Mo) ein signifikant geringeres Endophthalmitis-Risiko aufwiesen ($p < 0.0001$). Dies belegt, dass eine geringere Anzahl von Injektionen für die Patienten anzustreben ist. Allein diese Risiko-Minimierung für die Patienten lässt bei vergleichbarer Effektivität ein PRN-Schema mit individualisierter und individuell minimierter Injektionshäufigkeit gegenüber einem starren monatlichen Injektionsschema überlegen sein.

3.2.2. Weitere Studien zur Validierung einer OCT-basierten Wiederbehandlungsstrategie:

Bei einer funktionsorientierten Wiederbehandlungsstrategie, die eine Fortsetzung der Therapie erst bei erneutem Visusverlust vorsah, wurde in klinischen Fallserien¹⁰ dargelegt, dass entgegen dem starren monatlichen Injektionsschema der initial (nach drei Injektionen) erreichte mittlere Visusgewinn trotz weiterer Injektionen¹⁶ (im Schnitt 5.4 Injektionen im ersten Jahr) nach 12 Monaten wieder verloren war. Dagegen konnte die Effektivität der OCT-basierten Wiederbehandlungsstrategien im Sinne einer Erhaltung des nach der initialen Therapie erreichten Visusanstiegs wie schon in der CATT-Studie²⁰ auch in mehreren Fallserien belegt werden. Dies gilt sowohl für Studien, die auf Grund der damaligen alleinigen Verfügbarkeit ein Time-Domain-OCT (Zeiss III) einsetzten^{12, 17, 22-25, 27, 32, 33}, als auch für Studien, die bereits das Spectral-Domain OCT einsetzten¹³.

Generell zeigte es sich, dass alle Studien, die morphologische Parameter für die Definition „erneute Läsionsaktivität“ und die PRN-Wiederbehandlung heranzogen, bessere Visusergebnisse im Langzeitverlauf bei ähnlicher Injektionshäufigkeit hatten als die Studien, die einen funktionellen Parameter (erneute Visusverschlechterung) heranzogen.

4. Behandlungsstrategie:

4.1. Initiale Therapie:

Es erfolgt eine initiale Behandlung mit drei Injektionen in jeweils monatlichen Abständen. Danach ist eine individualisierte Therapie bei fortbestehender Aktivität der CNV nach einem PRN-Schema (pro re nata) sinnvoll, da hierbei bei gleicher funktioneller Effektivität das Endophthalmitis-Risiko gegenüber monatlicher Dauerbehandlung signifikant niedriger ist (CATT-Studie).

4.2. Wiederbehandlung:

4.2.1. Fachinformation von Ranibizumab

In der Fachinformation und im Originaltext der neusten Zulassung für die Europäische Gemeinschaft für Ranibizumab² bei der feuchten AMD steht:

„Die Behandlung erfolgt monatlich und wird solange fortgesetzt, bis der maximale Visus erreicht ist. Dieser gilt als erreicht, wenn der Visus des Patienten unter Behandlung mit Ranibizumab bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt. Anschließend sollte der Visus des Patienten monatlich kontrolliert werden. Die Behandlung wird wieder aufgenommen, wenn bei der Kontrolle ein Verlust der Sehschärfe infolge einer feuchten AMD festgestellt wird. Monatliche Injektionen sollten verabreicht werden, bis der Visus erneut bei drei aufeinanderfolgenden monatlichen Kontrollen stabil bleibt (dies setzt mindestens 2 Injektionen voraus). Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte 1 Monat nicht unterschreiten.“
(Quelle:[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf)).

Diese Empfehlung basiert erneut auf einem mathematischen Modell, wie dies auch bei der früheren EMA-Zulassung und Fachinformation der Fall war, die einen erneuten Visusverlust von 5 Buchstaben als Kriterium für die Wiederbehandlung anlegte. Dieses Modell ist bislang allerdings in keiner Zulassungsstudie oder klinischen Fallserie belegt oder angewendet worden. Zudem gilt wiederum, dass in den Zulassungsstudien, die in der aktuellen Fachinformation zitiert werden, wie auch in den früheren EMA-Wiederbehandlungskriterien der ETDRS-Visus zur Grundlage der Analyse einer funktionellen Effektivität angewendet wurde. Dieses Verfahren ist differenziert und sehr zeitaufwändig. Es findet im klinischen Alltag kaum Anwendung und die dort erhobenen Visusbestimmungen sind nicht übertragbar oder qualitativ mit dem ETDRS-Visus vergleichbar. Die Übertragung des angegebenen Schemas ist daher weder wissenschaftlich belegt noch in den Alltag übertragbar. Es kann somit nicht die Grundlage einer zu empfehlenden Wiederbehandlungsstrategie sein. Insbesondere hat es keine Richtlinienkompetenz, an die sich die Augenärzte zwingend halten müssten.

4.2.2. SD-OCT-basiertes Wiederbehandlungsschema

Wie beschrieben sind insbesondere mit einem SD-OCT-basierten PRN-Wiederbehandlungsschema ähnliche Visusergebnisse möglich wie mit monatlicher Applikation^{12, 25}. Die neue SD-OCT-Technik ermöglicht eine sichere Lokalisation und Vergleichbarkeit der morphologischen Parameter. Um eine Restaktivität oder erneute Aktivität der CNV frühzeitig zu erfassen, ist zumindest im ersten halben Jahr nach der letzten Injektion in monatlichen Abständen die Bestimmung des bestkorrigierten Visus,

eine Ophthalmoskopie sowie eine SD-OCT-Untersuchung vorzunehmen. Eine Fluoreszeinangiographie ist dann sinnvoll, wenn diese Befunde nicht zu einem eindeutigen Ergebnis führen.

Das SD-OCT sollte unter den ebenfalls schon genannten Qualitätskriterien aufgenommen werden (makulärer Volumenscan, ausreichende Auflösung, standardisiertes Aufnahmeverfahren zur automatischen Vergleichbarkeit spezifischer Netzhautareale). Eine Bewertung der SD-OCT-Aufnahmen nur durch eine automatisierte Messung der Netzhautdicke etc. ist nicht sinnvoll, vielmehr muss eine individuelle Auswertung durch Ansehen aller aufgenommenen Volumenscan-Bilder zumindest nach folgenden Kriterien erfolgen:

- Zunahme eines intraretinalen Ödems mit zystoiden Flüssigkeitsräumen
- Subretinale Flüssigkeit
- Zunahme einer diffusen Verdickung der zentralen Netzhaut
- Zunehmende Ausdehnung einer Pigmentepithelabhebung

4.2.3. Empfohlener diagnostischer und therapeutischer Ablauf der Anti-VEGF-Therapie bei der exsudativen AMD

Aus den dargestellten Gründen ergeben sich für die Erstdiagnose, Therapieindikation und die Fortführung oder Wiederaufnahme der Therapie folgende diagnostische und therapeutische Empfehlungen zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären AMD mit einem individualisierten Behandlungsschema während der Erhaltungsphase. Diese Empfehlungen beruhen auf den in Kap. 3.2. beschriebenen klinischen Studien, die u.a. aufzeigen, dass morphologische Kriterien sensitiver als funktionelle sind und die morphologischen Veränderungen den funktionellen vorausgehen. Diese Kriterien und Abläufe sind im Folgenden dargelegt und im Behandlungsalgorithmus Abb. 4 zusammengefasst:

1. Diagnostik bei *Erstdiagnose*
 - a. bestkorrigierter Visus
 - b. Funduskopie binokular in Mydriasis
 - c. Fluoreszein-Angiographie
 - d. Spectral-Domain-OCT–Untersuchung der gesamten Makularegion

2. *Erst-Behandlung*: Veranlassung von kurzfristiger Behandlung ¹⁹ beim Vorliegen einer okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsaktivität oder jeder Art von klassischer CNV
 - a. Initial drei Injektionen in monatlichem Abstand
 - b. 1 Monat nach dritter Injektion Beurteilung des Krankheitsverlaufs (Untersuchungen siehe 3a)
 - i. Beim Vorliegen von Kriterien, wie unter 3b beschrieben, erneut drei Injektionen (zurück zu 2a)
 - ii. Beim Vorliegen von Kriterien, wie unter 3c beschrieben, fortfahren wie unter 3a
3. Individualisierte *Wiederbehandlung* in der *Erhaltungsphase*, die der klinischen Erfahrungen Rechnung trägt, dass die morphologischen Veränderungen den funktionellen Veränderungen vorangehen
 - a. Monatliche Untersuchung
 - i. Bestkorrigierter Visus
 - ii. Funduskopie binokular in Mydriasis
 - iii. Spectral-Domain-OCT–Untersuchung der gesamten Makularegion
 - iv. Fluoreszein-Angiographie, falls Krankheitsprogression nicht durch funduskopische oder OCT-Veränderungen zu erklären ist
 - b. Wiederbehandlung wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien (dann zurück zu 2 a.)
 - i. Subretinale Flüssigkeit
 - ii. Zunahme eines intraretinalen Ödems mit zystoiden Flüssigkeitsräumen
 - iii. Zunahme einer diffusen Verdickung der zentralen Netzhaut
 - iv. Zunehmende Ausdehnung einer Pigmentepithelabhebung
 - v. Neue sub- oder intraretinale Blutung
 - vi. Erneuter Verlust des bestkorrigierten Visus durch Progression der exsudativen AMD
 - c. Die Wiederbehandlung kann zeitweise ausgesetzt werden, wenn die Kriterien von 3b nicht vorliegen und sich folgende Veränderungen nachweisen lassen:
 - i. Stabile und unveränderte Pigmentepithelabhebung

- ii. Stabile intraretinale Flüssigkeit oder zystoide Flüssigkeitsräume, die sich bei drei aufeinander folgenden Injektionen nicht verändert haben.

4. Beendigung oder *Abbruch der Behandlung*

- a. wenn der behandelnde Arzt die morphologische Situation derart einschätzt, das ein weiterer positiver Behandlungsverlauf nicht zu erwarten ist (z.B. fibröse Umwandlung der CNV oder RPE-Atrophie)
- b. Verlust des Sehvermögens auf $< 0,05$ ohne eindeutige Möglichkeit einer Verbesserung (Ausnahme: z.B. frische subretinale Blutung, die den Visusabfall erklärt)

Dieses Konzept zur initialen und Wieder-Behandlung bei der Anti-VEGF-Therapie der exsudativen AMD erfordert zumindest für die ersten sechs Monate nach der jeweils letzten Injektion eine monatliche Kontrolle zur Analyse des Verlaufs der morphologischen Situation in der gesamten Makula durch Funduskopie und SD-OCT-Untersuchung.

5. **Ausblick**

Zweifellos stellt die pharmakologische Inhibition von VEGF nur den ersten Schritt in die neue Ära der Anti-Angiogenese als therapeutisches Wirkprinzip zur Behandlung der neovaskulären AMD dar. Gegenwärtig werden eine Reihe weitere Ansätze untersucht, die die VEGF-Produktion, die Verfügbarkeit von VEGF und die VEGF-Wirkungen an und in den Netzhaut- und RPE-Zellen beeinflussen. Diese wurden in früheren Stellungnahme z.T. schon dargestellt^{1, 3, 4, 5, 6, 7}. Insbesondere zur Therapie mit VEGF-trap eye¹⁵, einem „künstlichen Rezeptor“ für VEGF, laufen zur Zeit klinische Phase III-Studien, deren 1-Jahres-Ergebnisse bezüglich Effektivität (vergleichbar zu Ranibizumab) und eventuell längerem Injektionsintervall (Injektion nach einem zunächst monatlichen 3er-Upload nur noch alle 2 Monate) vielversprechend sind (Pressemitteilung der Firmen Regeneron und Bayer; noch keine publizierten Phase III-Daten).

Abb. 1: Visusverlauf der 4 Behandlungsarme in der CATT-Studie über 12 Mo: Zwischen den Gruppen war kein signifikanter Unterschied ($p=0.16$) beim 12 Mo-Visus zu beobachten, wobei die Injektionshäufigkeiten bei Ranibizumab monthly 11,7, Bevacizumab monthly 11,9, Ranibizumab as needed 6,9 und Bevacizumab as needed 7,7 Injektionen betrug

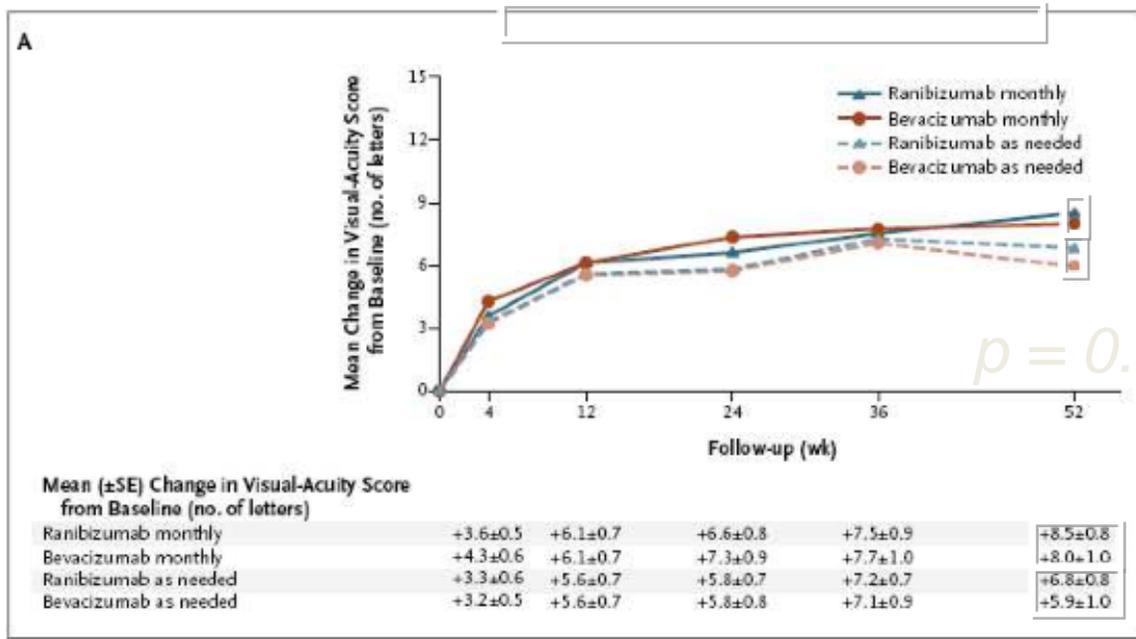


Abb. 2: Die Darstellung der Visusdifferenzen zwischen den Behandlungsgruppen und deren Konfidenzintervalle ergab ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den meisten Gruppen. Allerdings ergab das Non-inferiority Design der Studie, dass auf Grund der Überschneidung der Konfidenzintervalle beim Vergleich Bevacizumab as needed vs Bevacizumab monthly und Bevacizumab as needed vs Ranibizumab monthly keine statistisch konkludente Aussage getroffen werden konnte.

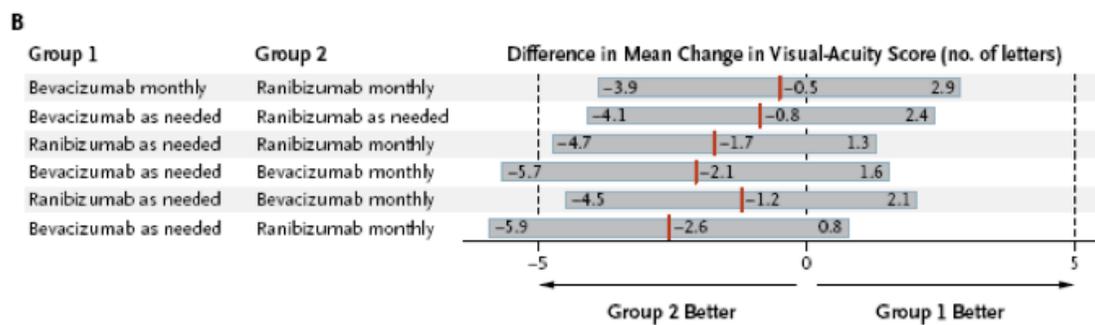


Abb. 3: Bei den OCT-Ergebnissen (Messung mit dem Time domain OCT Zeiss III) zeigte sich in allen 4 Behandlungsarmen eine deutlicher Rückgang der Netzhautdicke. Allerdings war ein signifikanten Unterschied zwischen Ranibizumab monthly gegenüber den anderen drei Behandlungsarmen zu beobachten (p=0.03)

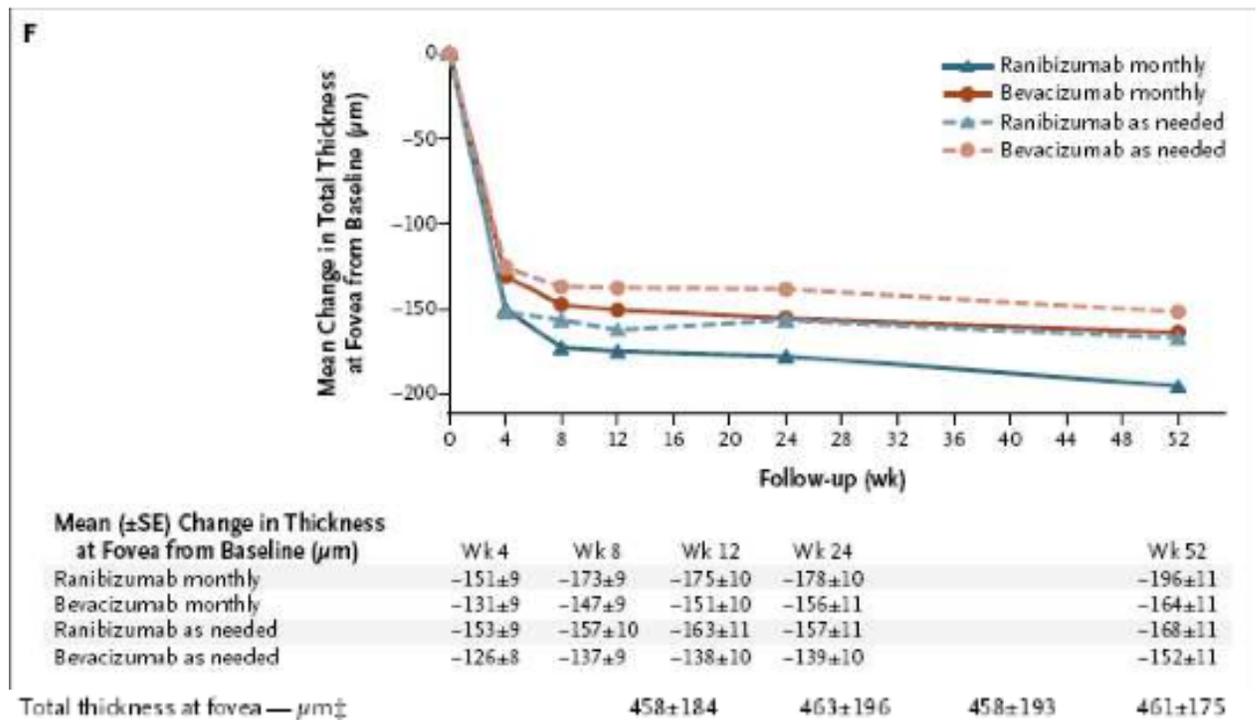
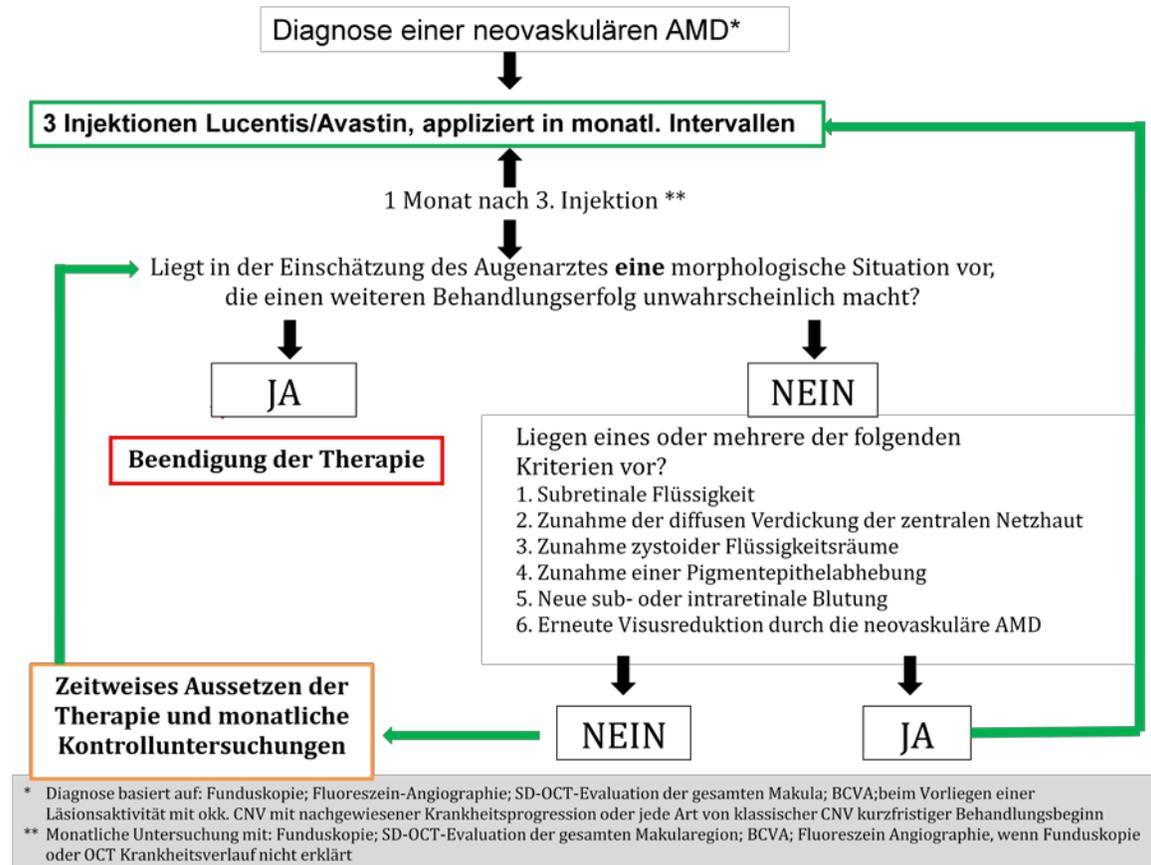


Abb. 4: Empfohlener Behandlungsalgorithmus zur Anti-VEGF-Therapie bei der exsudativen AMD



Redaktionskomitee: („Financial disclosure“ nach Vorgabe der Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO): Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien, Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten)

D. Pauleikhoff, Münster

Kat. 1: Alcon, Bayer, Genentech, Novartis,
Kat. 2: Allergan, Bayer, Novartis, Pfizer

B. Bertram, Aachen

Kat. 1: -
Kat. 2: -

F.G. Holz, Bonn

Kat. 1: Alcon, Bayer, GSK, Novartis, Pfizer,
Kat. 2: Acucela, Alcon, Bayer, Genentech, GSK, Novartis, Ophthotec, Pfizer

B. Kirchhof, Köln

Kat. 1: Novartis, Bayer,
Kat. 2: Novartis, Pfizer, Bayer

U. Bartz-Schmidt, Tübingen

Kat. 1: Novartis, Bayer,
Kat. 2: Novartis, Pfizer, Bayer

N. Bornfeld, Essen

Kat. 1: Novartis, Bayer,
Kat. 2: Novartis, Alcon

M. Bresgen, Köln

Kat. 1: -
Kat. 2: -

W. Friedrichs, Stuttgart

Kat. 1: -
Kat. 2: -

H. Heimann, Liverpool

Kat. 1:
Kat. 2:

H. Helbig, Regensburg

Kat. 1:
Kat. 2:

H. Hörauf, Göttingen

Kat. 1: Novartis, Bayer,
Kat. 2: Novartis, Allergan

A. Kampik, München

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2: Novartis

K.D. Lemmen, Düsseldorf

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2: Novartis

J.Roeder, Kiel

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2: Novartis, Bayer

Literatur

1. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologe 2007;104:628-34.
2. Fachinformation Zulassung für die Europäische Gemeinschaft für Ranibizumab http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf.
3. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Ophthalmologe 2009;106:457-64.
4. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Klin Monbl Augenheilkd 2009;226:388-95.
5. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti- VEGF Therapie. Ergänzende Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Der Ophthalmologe 2011;1:86-90.
6. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti- VEGF Therapie. Ergänzende Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Klin Monbl Augenheilkd 2011;228:138-43.
7. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte

- Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224:559-66.
8. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
 9. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65
 10. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2009;148:409-13.
 11. Cukras C, Wang YD, Meyerle CB, Forooghian F, Chew EY, Wong WT. Optical coherence tomography-based decision making in exudative age-related macular degeneration: comparison of time- vs spectral-domain devices. *Eye* 2010;24:775-83.
 12. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
 13. Gerding H LV, Riese J, Hefner L, Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249 (5):653-62.
 14. Giani A, Cigada M, Choudhry N, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* 2010;150:815-24.
 15. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, et al. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology* 2011;118:1098-106.
 16. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, et al. Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection scheme. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:639-44.
 17. Hoerster R, Muether PS, Hermann MM, Koch K, Kirchhof B, Fauser S. Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1424-6.
 18. Krebs. Reproducibility of segmentation error correction in age-related macular degeneration: Stratus versus Cirrus OCT *Br J Ophthalmol* 2009 Dec 3 2011;Apr 11. [Epub ahead of print.
 19. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, et al. Delay to Treatment and Visual Outcomes in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012:E-pub ahead of print.
 20. Martin DF MM, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Comparison of Age-related macular degeneration Treatment Trials (CATT-Studie; CATT Research Group,.,: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-908.
 21. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13.
 22. Pierro L, Giatsidis SM, Mantovani E, Gagliardi M. Macular thickness interoperator and intraoperator reproducibility in healthy eyes using 7 optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* 2010;150:199-204 e1.

23. Querques G, Forte R, Berboucha E, et al. Spectral-domain versus time domain optical coherence tomography before and after ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2011;46:152-9.
24. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
25. Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch UE. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147:831-7.
26. Sayanagi K, Sharma S, Yamamoto T, Kaiser PK. Comparison of spectral-domain versus time-domain optical coherence tomography in management of age-related macular degeneration with ranibizumab. *Ophthalmology* 2009;116:947-55.
27. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3432-7.