



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

## **Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie**

Aktuelle Ergänzungsstellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte

Deutschlands e.V. Stand: Dezember 2010

### **Einleitung und Vorbemerkung**

Die Rahmenbedingungen in der Behandlung der neovaskulären AMD haben sich seit den letzten Stellungnahmen der Fachgesellschaften [1 - 4] erneut verändert. Dies gilt weniger für die wissenschaftliche Beurteilung der Wirksamkeit der zur Verfügung stehenden Medikamente sondern mehr für die klinische Umsetzung im Behandlungsalltag. Generell fand diese in Deutschland auf der Basis der Europäischen Zulassung (Anmerkungen hierzu s.u.) statt, die das funktionelle Kriterium eines erneuten Visusverlustes in den Mittelpunkt stellt. Hierdurch entstand im Rahmen der vertraglichen Umsetzungen ein „Deutsches Behandlungsschema“, dessen Effektivität nun nach aktuellen Analysen mit anderen internationalen Behandlungsserien verglichen werden kann. Diese weisen zusammenfassend darauf hin, dass morphologische Kriterien der Beurteilung einer erneuten Aktivität der CNV gegenüber funktionellen Kriterien sensitiver sind („Morphologie vor Funktion“) und daher als zielführendere Wiederbehandlungskriterien anzusehen sind. Es erscheint deshalb notwendig, die Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Therapie der neovaskulären AMD dem aktuellen Kenntnisstand über die effektivste Wiederbehandlungsstrategie anzupassen.

### **Behandlungsprinzipien und regulatorische Vorgaben der VEGF-Inhibitoren**

Das Prinzip der Therapie mit VEGF-Inhibitoren wurde in den früheren Stellungnahmen ausführlich dargestellt [1-4]. Es haben sich allerdings einige neue Aspekte bei einzelnen Medikamenten ergeben, die kurz dargestellt seien.



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

### ***Ranibizumab – internationale regulatorische Unterschiede***

Es bleibt weiterhin eindeutig belegt, dass die besten Visusergebnisse innerhalb von 1-2 Jahren mit einer regelmäßigen monatlichen Injektion zu erreichen sind (5-8). Dies war auch die Grundlage der amerikanischen Zulassung durch die FDA, welche monatliche Behandlungen vorsieht (9).

In der Schweiz erfolgte die Zulassung von Ranibizumab für die neovaskuläre AMD in Anlehnung an die amerikanische Zulassung (d.h. monatliche Behandlungen), allerdings wurde in Anlehnung an die europäische Zulassung (s.u.) auch die Möglichkeit der bedarfsgesteuerten Behandlung (d.h. bei Verlust von 5 Buchstaben) eröffnet (10).

In der Europäischen Union und somit auch in Deutschland wird Ranibizumab gemäß der Zulassung der EMA angewandt. Diese empfiehlt nach der Initialphase mit drei monatlichen Injektionen eine individuelle visusabhängige Erhaltungstherapie [11]. Hierbei sollte immer dann eine erneute Injektion erfolgen, wenn der Visus sich um mehr als 5 Buchstaben verschlechtert. Diese Strategie beruhte auf einem rein mathematischen Modell der Visusverläufe in den Zulassungsstudien ANCHOR, MARINA und PIER (12), welches durchschnittlich 8.1 Injektionen pro Patient im ersten Behandlungsjahr kalkuliert hat.

Generell ist die initiale Behandlung der neovaskulären AMD mit 3 Injektionen im Monatsabstand auch international etabliert („loading phase“). Die weitere Strategie zur Fortsetzung oder Wiederaufnahme der Therapie zum Erhalt des initialen Visusgewinns ist aber nicht in prospektiven randomisierten Studien wissenschaftlich etabliert. Dennoch können aus den mittlerweile publizierten Studien und Fallserien relevante Schlüsse für eine sinnvolle Wiederbehandlungsstrategie abgeleitet werden.

### ***Ranibizumab – Erfahrungen aus Studien***

In den Studien PIER (13, 14) und EXCITE (8) wurde die schematische Verlängerung der Behandlungsintervalle auf 3 Monate getestet. Hierdurch konnte der initiale Visusgewinn nach drei Injektionen aber nicht gehalten werden, sondern der mittlere Visus nahm kontinuierlich ab. Hierbei zeigte es sich, dass das wiederholte Auftreten eines Makulaödems („rebound“), das mit einem Visusverlust verbunden war, zwar morphologisch reversibel sein kann, funktionell aber mit irreversiblen Funktionsverlust z.B. durch Photorezeptorschäden einhergeht. Erwähnt sei aber, dass in diesen Studien ca. 40 % der Augen bei Anwendung dieses fixen Behandlungsschemas ihren initialen Visusgewinn aufrecht erhielten.



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

Alternativ zu den o.a. fixen Behandlungsintervallen im Anschluss an die Initialphase wurden flexible, individuell bedarfsgesteuerte („pro re nata, PRN“) Behandlungsschemata angewandt und untersucht. In der PrONTO-Studie (15, 16), einer unkontrollierten open-Label Studie, wurden 40 Patienten monatlich untersucht, und immer dann wiederbehandelt, wenn

- a)  $\geq 5$  Buchstaben Visusverlust mit Nachweis von Flüssigkeit in der Makula oder
- b) eine Dickenzunahme der zentralen Netzhaut um 100  $\mu\text{m}$  oder
- c) neue Blutungen in der Makula oder
- d) neue CNV oder
- e) persistierende Flüssigkeit, trotz Behandlung im Vormonat diagnostiziert wurden.

Referenzpunkt war jeweils die Visite des Vormonats bzw. das letzte Angiogramm. In der PrONTO-Studie wurden während des 1. Jahres im Durchschnitt 5,6 Injektionen verabreicht. Der durchschnittliche Visus konnte auf dem Niveau, welches nach den 3 monatlichen Injektionen in der Initialphase erreicht wurde, im Mittel gehalten werden (ca. 10 Buchstaben Besserung) (16). D.h. mit der Hälfte der Injektionen konnten in PrONTO die Ergebnisse der Zulassungsstudien ANCHOR und MARINA erreicht werden. Auch im zweiten Jahr war der durchschnittliche Visus stabil und die Anzahl Injektionen deutlich geringer (insgesamt wurden über 2 Jahre im Durchschnitt 9,9 Injektionen gegeben) (16). Ähnlich wie bei PrONTO wurden auch in der SUSTAIN-Studie (17) - einer unkontrollierten open-Label Studie - 513 Patienten behandelt (Wiederbehandlungskriterien bei monatlichen Visiten:  $> 5$  Buchstaben Visusverlust oder  $> 100\mu\text{m}$  Dickenzunahme der zentralen Netzhaut). Wie in der PrONTO-Studie bekamen die Patienten auch bei der SUSTAIN-Studie durchschnittlich 5,6 Injektionen im ersten Jahr, allerdings konnte der initiale Visusgewinn (+5,8 Buchstaben) nicht ganz gehalten werden (+3,6 bei Monat 12). Hierfür mag ursächlich sein, dass ein  $>5$  Buchstaben Verlust nicht mit einer einzigen Injektion wiederherzustellen war.

*Fazit: Gemäß großer prospektiver Studien sind monatliche Injektionen momentan der einzig sichere Weg, einen Visusgewinn ungemindert über die Zeit zu bringen. Statische Behandlungsintervalle von 3 Monaten erwiesen sich als ungeeignet, den durchschnittlich in der Initialphase erreichten Visusgewinn über die Zeit von 9 Monaten zu erhalten. PRN-Regime wie in der SUSTAIN- oder PrONTO-Studie bedürfen eines engmaschigen (monatlichen) Monitorings mit aufwändiger Diagnostik, um frühestmöglich eine neuerliche Aktivität des neovaskulären Prozesses zu erkennen. Eine spätere Wiederbehandlung bei bereits eingetretener Funktionsminderung führt im Durchschnitt*



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

zu irreversiblen funktionellen Ausfällen.

### **Ranibizumab – Erfahrungen aus der klinischen Anwendung**

**Monatliche Injektionen** - Es gibt keinerlei publizierte Daten aus der routinemässigen klinischen Anwendung zu systematisch monatlich behandelten Patienten. Patienten, die über 1 oder 2 Jahre monatlich injiziert wurden, kommen praktisch nicht vor (auch nicht in Ländern, in denen diese Behandlungsform den Vorgaben entspricht).

**PRN – Regime:** Bei der Analyse dieser Studien zeigte es sich, dass unter dem Namen „PRN“ sehr unterschiedliche Definitionen zur „erneuten Läsionsaktivität“ und zur Wiederbehandlung herangezogen wurde.

In einer retrospektiven Analyse von 124 Patienten (131 Augen) (Wiederbehandlung bei pathologischen Veränderungen im OCT (Zeiss 3, STRATUS) oder bei neuen Blutungen) wurden 5,2 Injektionen im Durchschnitt im ersten Jahr gegeben. Hierdurch ließ sich der initiale Visusgewinn (+7,5 Buchstaben) knapp erhalten (+5 bei Monat 12) und die Autoren schlussfolgern, dass die konzeptionelle Schwäche der PRN-Behandlungsstrategie ihre Abhängigkeit vom Auftreten einer Verschlechterung als Auslöser für eine Wiederbehandlung ist. Somit würde die Wiederbehandlung jedes Mal von einer schlechteren Ausgangssituation starten (18).

In einer weiteren Serie von 122 Patienten (Wiederbehandlungen bei persistierender sub- oder perifovealer Flüssigkeit, makulärem intraretinalem Ödem, Verlust von 5 Buchstaben Visus oder neuen Blutungen) hingegen konnte mit nur 3,8 Injektionen im ersten Jahr kein Visusgewinn (+0,7 Buchstaben) bei Monat 12 erreicht werden (19).

Ein guter Visuserhalt (9 Buchstaben im 1. und 2. Jahr) über 24 Monate konnte in einer anderen Publikation (79 Patienten, 5,1 Injektionen im 1. Jahr, 1,3 Injektionen im 2. Jahr) erreicht werden, bei der nach initialer Stabilisierung beim Auftreten von Visusverlust >5 Buchstaben, Zunahme intraretinaler Flüssigkeit (Zunahme der Dicke um >100µm), neuer subretinaler Flüssigkeit oder neuer zystoider Makulopathie im OCT wiederbehandelt wurde (20).

Ähnlich gute Visusverläufe wurden auch in einer Schweizer Studie berichtet (138 Patienten), die alle vier Wochen kontrolliert wurden und beim Vorliegen von subretinaler Flüssigkeit, intraretinalem Ödem, Dickenzunahme um >10% gegenüber der vorherigen Visite, Exsudation, neuer Blutung oder Visusverlust >5 Buchstaben gegenüber besterreichem Visus wiederbehandelt wurden. Über den Zeitraum von 12 Monaten wurden 5,6 Injektionen im Durchschnitt appliziert und ein stabiler



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

Visusgewinn von 7,3 und 6,3 Buchstaben nach 12 bzw. 24 Monaten erreicht (21).

Weitere Studien mit modifizierten PRN-Regimen aus England (261 Patienten, bei jeder neuen Flüssigkeitsansammlung wieder 3 Injektionen, Visusgewinn +13 Buchstaben über 3 Jahre, im Durchschnitt 5,8 Injektionen im 1. Jahr, 6 Injektionen im 2. Jahr und 5 Injektionen im 3. Jahr) (22) und der Schweiz (202 Patienten, monatliche Injektionen bis zur Inaktivität der Läsion, bei Fortbestehen der Inaktivität bei monatlichen Kontrollen fixe Behandlung alle 3 Monate, bei zwischenzeitlich erneuter Aktivität der Läsion zusätzliche Injektionen; Visusgewinn ca 7 Buchstaben bei im Schnitt 13 Injektionen über 2 Jahre) (23) zeigten ähnliche Visusstabilisierungen bei strikter Wiederbehandlung nach morphologischen Parametern.

*Fazit: Die Visusergebnisse mit PRN Regimen in der routinemäßigen klinischen Anwendung sind äusserst heterogen und hängen primär von der Definition des „PRN“ und den Wiederbehandlungskriterien ab.*

- *Offenbar sind Regime, die im ersten Jahr zu weniger als 5 Injektionen führen, ungeeignet einen Visusgewinn zu konservieren- unabhängig von den gewählten Wiederbehandlungskriterien.*
- *Bei Regimen mit 5 bis 6 Injektionen im 1. Jahr hängt es offenbar von einer Reihe von Faktoren ab, ob der Visusgewinn nach der Initialphase erhalten werden kann.*
- *Studien, die strikte vierwöchentliche Kontrollintervalle und morphologisch basierte Wiederbehandlungsindikationen (neue Blutungen, OCT-Analysen) benutzen, scheinen hierbei bessere funktionelle Langzeitergebnisse zu haben („Morphologie sensitiver als Funktion“).*

**Treat and Extend** – Treat and Extend beschreibt ein Regime, bei dem nicht nur die für einen gegebenen Patienten optimale Anzahl Injektionen, sondern gleichzeitig auch das individuelle Wiederbehandlungsintervall bestimmt werden soll. Dieses Vorgehen erlaubt es für den Patienten die maximale „visitenfreie“ Zeit zu „titrieren“. Anhand einer Serie von 92 Patienten wurden Resultate des „Treat and Extend“ Regimes beschrieben (24). Diese Patienten wurden initial so lange behandelt, bis keinerlei sub- oder intraretinale Flüssigkeit mehr im OCT nachzuweisen war. Anschließend wurden die Monitoringintervalle sukzessive um 2 Wochen verlängert (bis maximal 12 Wochen) bis erneut Anzeichen der Exsudation auftauchten (dann erfolgte eine Kürzung des Intervalls um 2 Wochen). Allerdings wurde bei jeder Visite eine Injektion appliziert, auch wenn die Netzhaut asymptomatisch war, und die Kontrollintervalle danach wieder verlängert. Bei diesem Regime erhielten Patienten im Durchschnitt 8.4 Injektionen im ersten und weitere 7.5 Injektionen im zweiten Jahr. Der



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

durchschnittliche Visusgewinn lag bei ca. 12 Buchstaben bei Jahr 1 und 10 Buchstaben bei Jahr 2. Das durchschnittliche maximale besuchsfreie Intervall war ca. 80 Tage.

*Fazit: „Treat and Extend“ ist eventuell ein Regime, das die Anzahl Visiten (gegenüber PRN Regimen) reduzieren und einen Visusgewinn zumindest teilweise erhalten kann. Durch die initial sich ständig ändernden Monitoringintervalle stellt dieses Regime allerdings hohe Ansprüche an das Patienten-Management. Andererseits ist jede Visite eine Behandlungsvisite, so dass die Anzahl der Entscheidungspunkte abnimmt.*

**Spezielle Situation in Deutschland** – Entsprechend der Zulassung von Ranibizumab wird in Deutschland eine stark visusverlaufsorientierte Wiederbehandlungsstrategie angewandt. Begünstigt wird diese Visusorientierung dadurch, dass von den gesetzlichen Krankenkassen weder Fundusfotos noch OCT-Untersuchungen bezahlt werden.

Die „deutsche Definition“ einer erneuten Läsionsaktivität beruht überwiegend auf einer erneuten Visusminderung (meist gegenüber der letzten Visite, und nicht gegenüber dem einmal erreichten Maximalwert) und ophthalmoskopisch sichtbaren Veränderungen (z.B. Blutungen, Ödem), manchmal auch in Kombination mit erneuten Veränderungen im OCT. Die Analyse dieser Kombination aus morphologischen und funktionellen Parametern zeigte, dass der initiale Visusgewinn ab Monat 6 langsam wieder verloren ging. Bei Monat 12 war trotz der durchschnittlichen Anzahl von 5,1 Injektionen/Jahr im Durchschnitt wieder ein Abfall auf den Ausgangsvisus zu beobachten (25, 26). In diesen Studien war somit erneut zu beobachten, dass eine Wiederbehandlungsstrategie, welche überwiegend eine Funktionsminderung als Auslöser heranzieht, in den meisten Fällen mit irreversiblen Funktionseinbußen einhergeht. Somit dürfte eine an morphologischen Kriterien orientierte Wiederbehandlungsstrategie mit regelmäßigen Spectral domain-OCT- und Fundus-Untersuchungen erheblich sensitiver in Bezug auf die Entstehung weiterer Netzhautschäden sein („Morphologie vor Funktion“). Da die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen in Deutschland (laut WAVE-Studie lediglich 4,3 Injektionen) noch deutlich unter diesen genannten Studiensituationen liegt, muss im Schnitt von einer zumindest ähnlichen, wenn nicht noch schlechteren „Versorgungssituation“ ausgegangen werden.

### **Ranibizumab, Bevacizumab, andere Ansätze**

**Auseinzelung** - Neben den in früheren Stellungnahmen erläuterten rechtlichen Problemen einer „Auseinzelung“ von Ranibizumab wurde in wissenschaftlichen Analysen auch aufgezeigt, dass



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

bei einer Verwendung von Ranibizumab oder Bevacizumab in Plastikspritzen eine rasche biologische Inaktivierung des Medikamentes eintritt (27, 28).

**Präklinische Unterschiede** - Neuere laborwissenschaftlichen Studien haben zudem gezeigt, dass die Reaktionen von z.B. RPE-Zellen auf Ranibizumab und Bevacizumab unterschiedlich sein können. Wurden RPE-Zellen in Kultur mit Ranibizumab oder Bevacizumab inkubiert, nahmen die Zellen Bevacizumab – aber nicht Ranibizumab - auf, und akkumulieren es intrazellulär. Diese RPE-Zellen zeigten anschließend eine reduzierte Phagozytose-Kapazität (29, 30). Ob dies Auswirkungen auf die biologischen Effekte der genannten Substanzen hat, muss weiter untersucht werden.

**Vergleichsstudien** - Von den zur Zeit laufenden randomisierten, kontrollierten sog. „head-to-head“ Studien zum Vergleich der Wirksamkeit von Bevacizumab und Ranibizumab liegen noch keine Ergebnisse vor (u.a. CATT-Studie in den USA (31), VIBERA Studie in Deutschland (32, 33), IVAN Studie in Großbritannien (34)). Erste Ergebnisse werden Anfang 2011 erwartet.

**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, Verfügbarkeit und die VEGF-Wirkungen an und in den Zellen beeinflussen. Diese wurden in früheren Stellungnahme z.T. schon dargestellt (3, 4). Insbesondere zur Therapie mit VEGF-trap (35, 36), einem „künstlichen Rezeptor“ für VEGF, laufen derzeit klinische Phase III-Studien, deren 1-Jahres-Ergebnisse bezüglich Effektivität (vergleichbar zu Ranibizumab) und eventuell längerem Injektionsintervall (Injektion nur alle 2 Monate) vielversprechend klingen, aber noch wissenschaftlich geprüft werden müssen (Pressemitteilung der Firmen Regenron und Bayer; keine publizierten Phase III-Daten).

## **Therapie**

### ***Indikationsstellung***

Für die Indikationsstellung und zur Beurteilung der eingesetzten Medikamente sei auf die früheren Stellungnahmen verwiesen (1-4).

### ***Monitoring und Wiederbehandlungskriterien***

In der Fachinformation zu Lucentis® wird initial eine 3-malige intravitreale Applikation in 4-



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

wöchentlichen Abständen empfohlen („loading dose“) (11). Wie schon oben ausgeführt, reicht eine dreimalige Injektion nur bei einer Minderheit der Patienten aus, um eine dauerhafte Visusstabilisierung zu erzielen. Ziel einer jeden Wiederbehandlungsstrategie muss es sein, den besten jemals – häufig nach den ersten drei Injektionen – erreichten Visus zu erhalten. Die Indikation zur erneuten Behandlung muss deshalb, wie beschrieben, vom individuellen Verlauf abhängig gemacht werden. In den bereits erwähnten prospektiven Studien (PIER, SUSTAIN etc) und in den publizierten Behandlungsstudien zum „deutschen Behandlungsschema“ (25, 26) zeigte sich zudem, dass die morphologischen Veränderungen einer „erneuten Läsionsaktivität“ in der Regel den funktionellen vorausgehen und zudem Behandlungen erst bei funktionellen Verschlechterungen meist mit irreversiblen Netzhautschäden einhergehen.

Um diese unbefriedigende deutsche Situation zu adressieren, wurde deshalb im Rahmen des WOC in Berlin im Juni 2010 ein Europäischer Expertenworkshop veranstaltet (Teilnehmer: W. Amoaku (UK), K-U. Bartz-Schmidt (D), N. Bechrakis (AU), N. Bornfeld (D), R-P. Copt (CH), G. Dijkman (NL), C. Framme (D), J. Garweg (CH), A. Gebka (PL), H. Gerding (CH), H. Heimann (UK), H. Helbig (D), J. Keunen (NL), B. Kirchhof (D), M. Larsen (DK), K. Lemmen (D), U. Magdalena (PL), D. Pauleikhoff (D), S. Priglinger (AU), J. Roider (D), W. Schrader (D), A. Tufail (UK)). Ziel dieses Workshops war es zum einen, einen Überblick über die europaweit verwendeten Wiederbehandlungsstrategien zu erhalten und zum anderen einen Konsensus zu erreichen, der eine europaweit gültige und akzeptierte Wiederbehandlungsstrategie ermöglichen könnte (37):

### ***Diagnostische und therapeutische Empfehlungen zur Anti-VEGF-Therapie***

bei der neovaskulären AMD mit einem individualisierten Behandlungsschema während der Erhaltungsphase, die auf den im oberen Studienteil beschriebenen klinischen Erfahrungen beruhen, dass morphologische Kriterien sensitiver als funktionelle sind und die morphologischen Veränderungen den funktionellen vorausgehen (Behandlungsalgorithmus siehe Abb. 1).

1. **Diagnostik der AMD:** bei Erstdiagnose
  - a. Funduskopie binokular in Mydriasis
  - b. Fluoreszein-Angiographie
  - c. Spectral-Domain-OCT–Untersuchung der gesamten Makularegion
  - d. Bestkorrigierter Visus
2. **Behandlung:** Veranlassung von kurzfristiger Behandlung beim Vorliegen einer okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsaktivität oder jeder Art von klassischer CNV



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

- a. Initial 3 Injektionen in monatlichem Abstand
  - b. 1 Monat nach dritter Injektion Beurteilung des Krankheitsverlaufs (Untersuchungen siehe 3a)
    - Beim Vorliegen von Kriterien, wie unter 3b beschrieben, erneut 3 Injektionen (zurück zu 2a)
    - Beim Vorliegen von Kriterien, wie unter 3c beschrieben, fortfahren wie unter 3a
3. **Verlaufskontrolle und -beurteilung:** Individualisierte Behandlung in der Erhaltungsphase, die der klinischen Erfahrungen Rechnung trägt, dass die morphologischen Veränderungen den funktionellen Veränderungen zumeist vorangehen
- a. monatliche Untersuchung
    - Funduskopie binokular in Mydriasis
    - Spectral-Domain-OCT–Untersuchung der gesamten Makularegion
    - Bestkorrigierter Visus
    - Fluoreszein-Angiographie, falls Krankheitsprogression nicht durch funduskopische oder OCT-Veränderungen zu erklären ist
  - b. Kriterien (eines oder mehrere der folgenden) zur erneuten Aufnahme der Behandlung (dann zurück zu 2 a.)
    - Subretinale Flüssigkeit
    - Diffuse Verdickung der zentralen Netzhaut
    - Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräumen
    - Zunahme einer Pigmentepithelabhebung
    - Neue sub- oder intraretinale Blutung
    - Erneute Reduktion des bestkorrigierten Visus durch klinische Zeichen einer neovaskulären AMD
  - c. Kriterien zum Abbruch der Behandlung
    - wenn der behandelnde Arzt die morphologische Situation derart einschätzt, dass ein weiterer positiver Behandlungsverlauf nicht zu erwarten ist (z.B. fibröse Umwandlung der CNV oder RPE-Atrophie)
    - Verlust des Sehvermögens auf  $< 0,05$  ohne eindeutige Möglichkeit einer Verbesserung (evtl. Ausnahme z.B. frische subretinale Blutung)

Dieses Konzept zur initialen und Wiederbehandlung der neovaskulären AMD mittels Anti-VEGF-



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

Therapie erfordert zunächst monatliche Kontrollen nach jeder Behandlung zur Analyse sowohl des funktionellen Verlaufs als auch der morphologischen Merkmale im gesamten Makulaareal. Deshalb ist neben der Visuserhebung zur Beurteilung dieser Region sowohl die Ophthalmoskopie als auch eine Spectral-Domain-OCT-Untersuchung mit ausreichender Schnitzzahl und Vergleichsmöglichkeit der Schnittbilder zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten notwendig. Grundlegend basiert dieses Konzept auf den im oberen Studienteil beschriebenen klinischen Erfahrungen, dass morphologische Kriterien in der Regel sensitiver als funktionelle sind und die morphologischen Veränderungen zumeist den funktionellen vorausgehen.



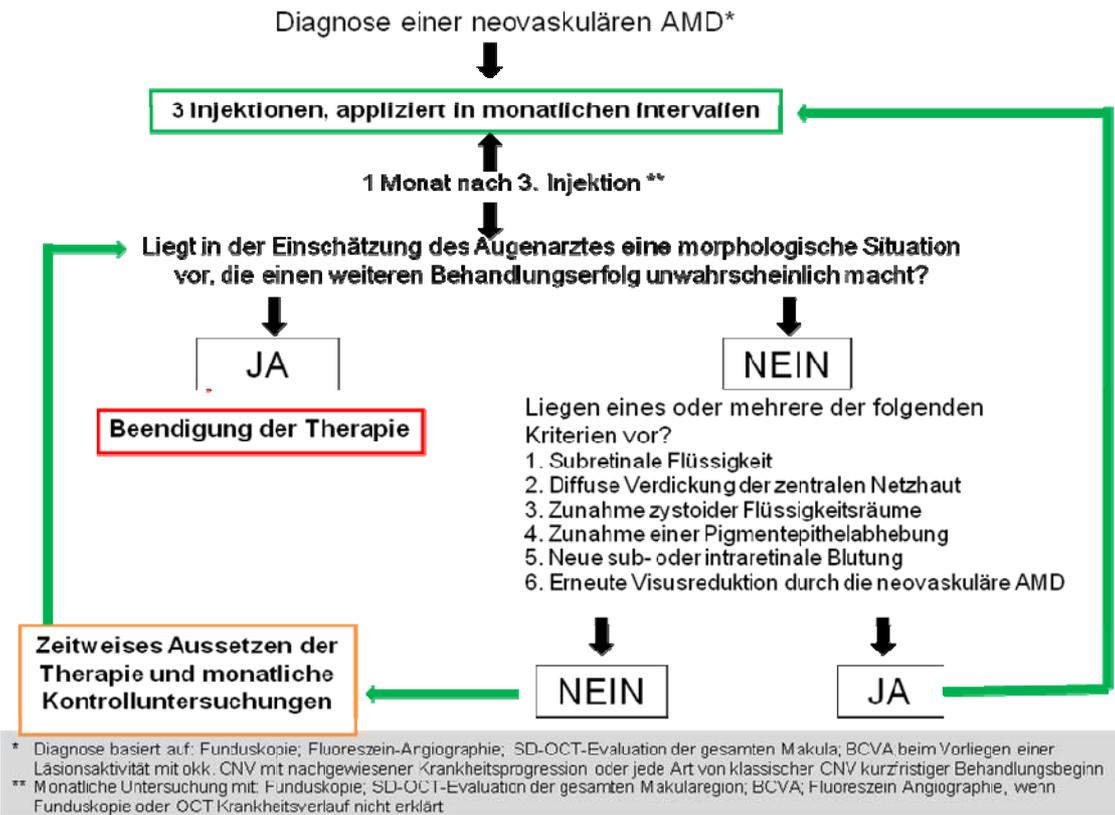
Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



DOG  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

Abb. 1: Behandlungsalgorithmus zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären AMD





Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

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, Novartis, Pfizer

B. Kirchhof, Köln Kat. 1: Novartis, Bayer Kat. 2: Novartis, Pfizer, Bayer

B. Bertram, Aachen ø

F.G. Holz, Bonn Kat. 1: Alcon, Bayer, GSK, Novartis, Pfizer, Kat. 2: Acucela, Alcon, Bayer, Genentech, GSK, Novartis, Ophthotec, Pfizer

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 ø

H. Heimann, Liverpool Kat. 1: Allergan, Novartis, Kat. 2: Novartis

H. Helbig, Regensburg Kat. 1: Allergan, Bayer-Schering, Novartis, Kat. 2: MSD, Novartis, Pfizer

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. Roider, Kiel Kat. 1: Novartis, Bayer Kat. 2: Novartis, Bayer



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

## Literatur

1. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007;224:559-566
2. 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;104:628-634
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. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2009, 226:388-395.
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. *Ophthalmologe.* 2009;106:457-364.
5. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444
6. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431
7. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116:57-65.
8. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Prünke C, Schmidt-Erfurth U, Tano Y, Wolf S. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13
9. US prescribing information:  
[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/125156lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/125156lbl.pdf)
10. CH Fachinformation:  
<http://www.kompodium.ch/MonographieTxt.aspx?lang=de&MonType=fi>
11. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Lucentis® (Stand August 2008). In: Rote Liste GmbH; 2008
12. Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P, Mitchell P, Schmidt-Erfurth U, Wolf S, Markabi S, Schmidli H, Weichselberger A. The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

- treatment regimen in age-related macular degeneration: outcomes of a drug and disease model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:405-12.
13. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248
  14. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol.* 2010 Sep;150:315-324.
  15. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. 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.
  16. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:43-58.
  17. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann O, Weichselberger A, Staurenghi G for the SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology im Druck*
  18. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2009;116:1740-7.
  19. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, Delahaye-Mazza C, Guiberteau B, Quentel G. 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.
  20. Querques G, Azrya S, Martinelli D, Berboucha E, Feldman A, Pece A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:292-6.
  21. 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.
  22. Patterson JA, Lee N, 'Three Strikes' Anti-VEGF Retreatment Regime for Lucentis and Avastin in Age-Related Subretinal Neovascularisation: 3 Year Follow-Up - Effectiveness and Retreatment Injection Numbers Are Comparable to Treat and Extend Regimens. *ARVO 2010, Progr. No 2059*



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

23. Wolf S, Rühl R, Framme C, Wolf-Schnurrbusch UEK. Results of Treatment of Exudative ARMD With Ranibizumab in a Clinical Setting. ARVO 2010, Progr. No 901
24. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD. A Treat and Extend Regimen Using Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Clinical and Economic Impact. Ophthalmology 2010, 117: 2134-2140.
25. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Gutfleisch M, Spital G, Dietzel M, Pauleikhoff D. 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. 2010 Oct 3. [Epub ahead of print]
26. Gerding H. Behandlung der feuchten AMD mit weniger als 12 Injektionen von Ranibizumab pro Jahr. Klin Monbl Augenheilkd. 2010;227:294-7.
27. Liu L, Ammar DA, Ross L, Mandava N, Kahook M, Carpenter J. Silicone Oil Microdroplets and Protein Aggregates in Repackaged Bevacizumab and Ranibizumab: Effects of Long-term Storage and Product Mishandling. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Nov 4. [Epub ahead of print]
28. Grisanti S, Tura A: Qualitätsunterschiede zwischen Ranibizumab aus Originalbehältern und aus Fertigspritzen. Ophthalmologie 2010;107:1123–1132
29. Klettner AK, Kruse ML, Meyer T, Wesch D, Kabelitz D, Roeder J. Different properties of VEGF-antagonists: Bevacizumab but not Ranibizumab accumulates in RPE cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009;247:1601-8.
30. Klettner A, Möhle F, Roeder J. Intracellular bevacizumab reduces phagocytotic uptake in RPE cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010;248:819-24.
31. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). <http://www.med.upenn.edu/cpob/studies/CATT.shtml>
32. Prevention of Vision Loss in Patients With Age-Related Macular Degeneration (AMD) by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab (VIBERA). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00559715>
33. Prävention des Sehverlustes bei Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration durch intravitreale Injektion von Bevacizumab und Ranibizumab. <http://www.pharmakologie-bremen.de/index.php/klinische-forschung/vibera>
34. A randomised controlled trial of alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN92166560>
35. Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Hudson H, Sonkin P, Hariprasad SM, Kaiser P, Slakter JS, Haller J, Do DV, Mieler WF, Chu K, Yang K, Ingerman A, Vitti RL, Berliner AJ, Cedarbaum JM, Campochiaro PA. A phase I study of intravitreal vascular endothelial growth factor trap-eye in patients with neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2009 Nov;116(11):2141-8.



Berufsverband der Augenärzte  
Deutschlands e.V.



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft  
der Augenärzte

36. VEGF Trap-Eye in Wet AMD CLEAR-IT 2: Summary of One-Year Key Results. 2008.  
[http://library.corporate-ir.net/library/11/119/119576/items/309061/Final2\\_0508\\_Week52\\_Website\\_Slides\\_9-26-08.pdf](http://library.corporate-ir.net/library/11/119/119576/items/309061/Final2_0508_Week52_Website_Slides_9-26-08.pdf)
37. Pauleikhoff D, Kirchhof B. Retreatment criteria in Anti-VEGF-therapy of exudative AMD: critical analysis of present regimes and new morphological definition of "lesion activity". Editorial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010; in press