

Stellungnahme

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

**zur Therapie chorioidaler Neovaskularisationen bei anderen
Erkrankungen als der neovaskulären altersabhängigen
Makuladegeneration**

Stand Oktober 2017

Kernaussagen

1. Chorioidale Neovaskularisationen (CNV) können nicht nur bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) sondern auch im Rahmen zahlreicher anderer Makula- und Netzhauterkrankungen unterschiedlichster Ätiologie auftreten und unbehandelt zu einem erheblichen, irreversiblen Visusverlust führen.
2. Die Diagnostik der CNV sowie die Indikationsstellung zur Therapie soll wie bei der neovaskulären AMD erfolgen:
 - bei der Erstdiagnose: bestkorrigierter Visus, Fundusuntersuchung, OCT-Untersuchung, Fluoreszein-Angiographie
 - bei der Verlaufskontrolle: bestkorrigierter Visus, Fundusuntersuchung, OCT-Untersuchung und je nach Befund Fluoreszein-Angiographie
3. Die Behandlung der aktiven CNV soll mittels IVOM von VEGF-Inhibitoren erfolgen, wenn ein Visus von mindestens 0,05 vorliegt oder berechtigte Aussicht besteht, dass der Visus unter Therapie auf über 0,05 ansteigen kann.
4. Zugrunde liegende Erkrankungen können u.a. sein (hier nur eine Auswahl):
 - Hohe Myopie
 - Angioide Streifen
 - Chorioretinopathia centralis serosa
 - Aktive und inaktive Uveitiden unterschiedlicher Genese inkl. Retinochorioiditiden, Chorioretinitiden und Chorioiditiden
 - Verletzungen des Auges
 - Netzhautdystrophien z.B. Morbus Best und Musterdystrophien
 - Idiopathische CNV
 - Subretinale Raumforderungen (Osteome, Hamartome, Naevi)

Wenn bei den genannten Krankheiten keine CNV als Komplikation vorliegt, soll keine IVOM mittels VEGF-Inhibitoren erfolgen.

5. Zur Therapie einer CNV bei pathologischer Myopie sind in Deutschland Ranibizumab und Aflibercept zugelassen.
6. Für die Therapie einer CNV im Rahmen anderer Erkrankungen als der neovaskulären AMD und der pathologischen Myopie ist in Deutschland unabhängig von der zu Grunde liegenden Erkrankung seit 12/2016 Ranibizumab zugelas-

- sen. Der Einsatz der anderen VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Bevacizumab ist „off-label“ möglich.
7. Aufgrund der im Vergleich im Allgemeinen deutlich schlechteren Behandlungsergebnisse soll eine Therapie mittels photodynamischer Therapie (PDT) nur in Ausnahmefällen bei extrafovealer Lage erfolgen.
 8. Nach initialer einmaliger intravitrealer Verabreichung soll die weitere Aktivität der CNV in den ersten 6 Monaten monatlich kontrolliert werden (siehe 2.). Bei persistierender oder erneuter Aktivität soll jeweils eine weitere IVOM erfolgen. Je nach Verlauf kann mehr als 6 Monaten nach der letzten IVOM ggf. in größeren Intervallen kontrolliert werden. In begründeten Einzelfällen (z.B. Patienten, die häufige Re-Injektionen benötigen) kann im Verlauf auch ein anderes Therapieschema (z.B. treat & extend) erwogen werden.
 9. Fällt der Visus während der anti-VEGF-Therapie unter 0,05 oder ist ein weiteres positives Behandlungsergebnis nicht zu erwarten (z.B. in Gegenwart von Atrophie und/oder Fibrose), soll die Therapie abgebrochen werden, es sei denn es besteht eindeutig die Möglichkeit, dass der Visus unter Therapie wieder auf über 0,05 ansteigen kann.
 10. Bleibt eine Besserung unter Therapie aus oder kommt es zu einer Verschlechterung, kann der Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor erwogen werden.

1. Einleitung

Neben der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) gibt es zahlreiche weitere Netzhauterkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, welche mit einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) einhergehen können. Ähnlich der AMD kann es auch hier unbehandelt zu einem schwerwiegenden, irreversiblen Visusverlust kommen.

Im Folgenden soll exemplarisch auf die häufigeren zu Grunde liegenden Erkrankungen eingegangen werden.

1.1. Hohe Myopie

Eine „hohe Myopie“ wird in der Regel definiert als ein Refraktionsfehler von ≥ -6 Dioptrien sphärisches Äquivalent oder einer axialen Länge $\geq 26,5$ mm. Hiervon abzugrenzen ist die pathologische Myopie, die zusätzlich durch charakteristische Fundusveränderungen wie z.B. Lacksprüngen, chorioretinaler Atrophie und Pigmentveränderungen gekennzeichnet ist.¹

Basierend auf populationsbasierten Studien wird die Häufigkeit einer hohen Myopie in Europa auf ca. 2,7 % geschätzt mit zunehmender Inzidenz und Prävalenz in jungem Alter.^{2,3} Es zeigt sich eine Abhängigkeit von der Ethnizität mit höherer Prävalenz bei Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern.⁴ Weitere Faktoren, welche mit einer Myopie assoziiert zu sein scheinen, sind eine städtische Umgebung sowie eine höhere Bildung.⁵

Über die Häufigkeit der pathologischen Myopie in Deutschland gibt es derzeit keine verlässlichen Zahlen. In asiatischen Populationen zeigen bis zu 3,2% pathologische Fundusveränderungen durch Myopie.⁶ Es wird angenommen, dass ca. 5-10% der Patienten mit pathologischer Myopie eine CNV entwickeln.¹ Insgesamt lässt sich hieraus für Europa/Deutschland eine Prävalenz von ca. 0,2% in der Gesamtbevölkerung schätzen. Der natürliche Verlauf ist oftmals ungünstig mit einem progredienten Visusabfall, insbesondere bei subfovealer Lokalisation der CNV.⁷ Im Vergleich zur AMD ist das betroffene Kollektiv jünger und oftmals noch im Berufsalter, so dass unbehandelt erhebliche sozioökonomische Auswirkungen mit dieser Komplikation verbunden sind. Insgesamt gilt die CNV bei Myopie als einer der häufigsten Gründe für einen Visusverlust junger Menschen ≤ 50 Jahre.¹

1.2. Angioide Streifen

Angioide Streifen (AS) sind eine deskriptive Beschreibung funduskopisch sichtbarer rötlich-bräunlicher Linien, welche typischerweise zirkulär um die Papille und von dort radiär in die Peripherie ziehen.⁸ Die funduskopische Ähnlichkeit mit Gefäßen ist Ursprung der Bezeichnung. Histopathologisch entsprechen AS Brüchen in der Bruch'schen Membran. Es gibt zahlreiche zu Grunde liegende systemische Erkrankungen, welche mit AS assoziiert sein können. Hiervon stellt Pseudoxanthoma elasticum (PXE) mit einer geschätzten Prävalenz von 1:25000-100000 die häufigste Erkrankung dar.⁹ AS können jedoch auch bei anderen Erkrankungen wie „PXE-ähnlichen Syndromen“ wie z.B. "generalized arterial calcification of infancy" (GACI), verschiedene Hämoglobinopathien wie z.B. β -Thalassämien oder Sichelzellanämie sowie selten bei Morbus Paget auftreten.⁸ Solange das retinale Pigmentepithel und die Photorezeptoren intakt sind, haben AS in der Regel keine gravierenden Folgen für das Sehen der Patienten. Sie stellen jedoch eine Prädisposition zur Entwicklung einer CNV dar, welche sich im Verlauf bei der Mehrzahl der Patienten manifestiert.¹⁰ CNVs bei AS sind typischerweise klassische Membranen (Typ 2) mit einer Prädilektion im Bereich von AS. Unbehandelt haben diese CNVs oftmals aufgrund ihrer Aggressivität und einer Mitbeteiligung der Fovea eine schlechte Prognose und führen in der Regel zu einem erheblichen, irreversiblen Visusverlust.⁸ Da es sich bei mit AS-assoziierten Erkrankungen in der Regel um systemische Erkrankungen handelt, kommt der interdisziplinären Versorgung der Patienten z.B. zusammen mit Internisten eine wichtige Rolle zu. Zumindest im Hinblick auf Patienten mit PXE konnte jedoch gezeigt werden, dass Sehprobleme im Vergleich zu anderen Komorbiditäten die größte Auswirkung auf die Lebensqualität hatten.¹¹ Für weiterführende Informationen sei auch auf die Stellungnahme von DOG, RG und BVA zur Therapie chorioidaler Neovaskularisationen bei PXE hingewiesen.

1.3. Chorioretinopathia centralis serosa

Die Chorioretinopathia centralis serosa (CCS) ist eine relativ häufige Erkrankung des Augenhintergrundes, in deren Rahmen es zu einer lokalisierten serösen Abhebung der neurosensorischen Netzhaut im Bereich der Makula sowie oftmals begleitenden fokalen Abhebungen des retinalen Pigmentepithels kommt.¹² Ein weiteres charakteristisches Merkmal ist oftmals eine Erhöhung der Aderhautdicke, was auf eine wichti-

ge pathogenetische Rolle der Chorioidea hinweist.¹³ Die Erkrankung betrifft typischerweise jüngere männliche Patienten.¹⁴ Eine Assoziation mit einem erhöhten Stresslevel¹² sowie der systemischer Einnahme von Kortikosteroid-Präparaten wurde beschrieben.¹⁵ Auf Grund teilweise beobachteter positiver Effekte von Aldosteronrezeptorantagonisten wird darüber hinaus eine Beteiligung von Mineralokortikoidrezeptoren diskutiert.¹⁶

In der Regel handelt es sich bei der akuten Form der CCS um eine selbst-limitierende Erkrankung, welche sich innerhalb von ca. 3-4 Monaten spontan bessert.¹⁷ Hiervon abzugrenzen ist die chronische CCS bei der auch nach 6 Monaten noch eine persistierende angiographische Leckage im Makulabereich sowie oftmals chronische subretinale Flüssigkeit, Pigmentveränderungen sowie atrophe Läsionen zu finden sind. Insbesondere die chronische Form ist mit der Entwicklung von CNVs assoziiert und kann auch hierdurch zu einem irreversiblen Visusverlust führen. Die Häufigkeit einer CNV bei chronischer CCS wird mit 4-8% angegeben.¹⁸ Die unten stehenden Empfehlungen beziehen sich ausschließlich auf die Therapie einer CCS-assoziierten CNV. Weiterführende Informationen über die CCS und ihre Therapie erfolgt in einer separaten Stellungnahme von DOG, RG und BVA.

1.4. Aktive und inaktive Uveitis unterschiedlicher Genese inkl. Retinochorioiditis, Chorioretinitis und Chorioiditis

Grundsätzlich kann eine Vielzahl intraokulärer Entzündungen mit der Entwicklung einer CNV einhergehen. Ein gehäuftes Auftreten findet sich insbesondere bei "punctate inner chorioidopathy" (PIC), multifokaler Chorioiditis, presumed ocular histoplasmosis syndrome (POHS), Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom, Toxoplasmose sowie serpiginöser Chorioiditis.¹⁹ Die Häufigkeit einer CNV unabhängig von der zu Grunde liegende Ätiologie wurde in einer Studie an 648 Patienten mit ca. 2% ermittelt.²⁰ Unbehandelt sind die Gefäßneubildungen auf Grund des oftmals jungen Alters der Patienten und des aggressiven Verlaufs mit einer schlechten Prognose verbunden.²¹⁻²³ Die Diagnose einer CNV bei Uveitis kann z.B. durch ein gleichzeitig bestehendes inflammatorisches Makulaödem erschwert sein. Die untenstehenden Empfehlungen zur Behandlung richten sich explizit nur auf Fälle mit nachgewiesener CNV. Zur Behandlung eines inflammatorischen Makulaödems bei Uveitis sei auf die entsprechende Stellungnahme von DOG, RG und BVA verwiesen. Des Weiteren soll bei Diagnosestellung einer CNV auch eine umfängliche Diagnostik zur Identifikation

möglicher Grunderkrankungen erfolgen, wenn dies nicht vorher schon intensiv erfolgt ist. Neben der Behandlung der CNV kommt dann auch der Behandlung der Grunderkrankung ein wesentlicher Stellenwert zu.

1.5. Verletzungen des Auges

Die Entwicklung einer CNV nach traumatischen Verletzungen des Auges ist eine seltene, aber potentiell visusbedrohende Situation. Das größte Risiko haben hierbei Patienten mit einer Aderhautreptur im perifovealen Bereich, welche in den meisten Fällen Folge eines stumpfen Bulbustrumas sind. Das Risiko einer CNV-Entwicklung nach Aderhautreptur wird mit ca. 5% angegeben.²⁴ Selten können auch traumatische oder iatrogene chorioretinale Verletzungen durch Laser ursächlich sein.

Pathogenetisch spielt vermutlich eine Disruption im Bereich des retinalen Pigmentepithels und der Bruch'schen Membran durch intensive Laserenergie eine entscheidende Rolle.^{25, 26}

1.6. Netzhautdystrophien

Es gibt eine ganze Reihe von Netzhautdystrophien, welche in seltenen Fällen mit einer CNV einhergehen können. Größere Fallserien existieren hierzu auf Grund der Seltenheit nicht. Hervorzuheben ist exemplarisch eine häufigere Assoziation mit Morbus Best, adulter vitelliformer Makuladystrophie sowie Musterdystrophien.²⁷⁻³⁰ Daneben ist eine CNV z.B. auch häufig bei Sorsby Fundus Dystrophie zu finden und hier mit einem relativ aggressiven Verlauf verbunden.³¹

1.7. Idiopathische CNV

Eine idiopathische CNV ist definiert als eine CNV bei Patienten jünger als 50 Jahren nach Ausschluss möglicher zu Grunde liegender okulärer oder systemischer Erkrankungen.³² Über die Häufigkeit einer idiopathischen CNV existieren keine verlässlichen Zahlen. Es handelt sich aber um eine seltene Erkrankung. Der natürliche Verlauf einer idiopathischen CNV ist verglichen zu anderen Entitäten oft relativ mild, weist jedoch eine große Variabilität auch im Hinblick auf die manchmal extrafoveale Lokalisation auf.³²

1.8. Subretinale Raumforderungen

Prinzipiell können alle subretinalen Raumforderungen zu chorioidalen Neovaskularisationen führen. Am häufigsten ist eine CNV bei Osteomen, sklerochorioidalen

Kalzifikationen und bei Naevi beschrieben worden. Insbesondere Osteome führen am ehesten zu strukturellen Veränderungen im Photorezeptor-Pigmentepithel-Komplex mit nachfolgender CNV. Während die Raumforderung als solche eher selten zu einer Visuseinschränkung führt, ist die CNV häufig mit einem massiven Visusabfall verbunden.³³

2. Therapieverfahren/Studienergebnisse

2.1. Anti-VEGF-Therapie

2.1.1. RADIANCE Studie

Die RADIANCE Studie³⁴ untersuchte bei Patienten mit einer myopen CNV die Wirksamkeit und Sicherheit von 0,5 mg intravitrealem Ranibizumab im Vergleich zur PDT über 12 Monate im Rahmen einer randomisierten, doppelt-verblindeten, multizentrischen und kontrollierten Phase III-Studie. Insgesamt wurden 277 Patienten eingeschlossen und auf 3 Arme verteilt:

1. Ranibizumab 0,5mg, Behandlungsschema nach „Stabilitäts“-Kriterien, definiert als keine Veränderung des bestkorrigierten Visus (BCVA) im Vergleich zu den zwei vorherigen monatlichen Kontrollen.
2. Ranibizumab 0,5 mg, Behandlungsschema nach „Krankheitsaktivitäts“-Kriterien, definiert als Visusbeeinträchtigung aufgrund von intra- oder subretinaler Flüssigkeit oder einer aktiven Leckage infolge einer CNV-Läsion, bestimmt mittels OCT und/oder FLA.
3. PDT; ab dem dritten Monat war eine Behandlung mittels Ranibizumab möglich.

Der primäre Endpunkt war der beste korrigierte Visus nach 3 Monaten.

- Nach 3 Monaten zeigte sich eine Überlegenheit einer Therapie mittels Ranibizumab gegenüber der PDT im Hinblick auf den besten korrigierten Visus (Gruppe 1 +10,5 Buchstaben, Gruppe 2: +10,6 Buchstaben, Gruppe 3: +2,2 Buchstaben).
- Die Verbesserung des Sehvermögens ging mit einer Reduktion der zentralen Netzhautdicke einher.

- Nach 12 Monaten zeigte sich ein weiterer Visusgewinn in den primär mit Ranibizumab behandelten Gruppen (Gruppe 1: +13,8 Buchstaben, Gruppe 2: +14,4 Buchstaben).
- Patienten aus Gruppe 3, bei denen ab Monat 3 eine zusätzliche Therapie mittels 0,5mg intravitrealem Ranibizumab erlaubt war, zeigten in der Folge einen Visusanstieg, erreichten jedoch nach 12 Monaten nicht das Niveau der primär mit Ranibizumab behandelten Patienten (+9,3 Buchstaben)
- Eine Steuerung der Therapie mittels Krankheitsaktivitätskriterien (Gruppe 2) zeigte sich gegenüber einer Visus-gesteuerten Therapie nicht unterlegen.
- Über 12 Monate erhielten Patienten im Mittel 4,6 Injektionen in Gruppe 1 und 3,5 Injektionen in Gruppe 2. 50,9% der Patienten benötigten 1 bis 2, 34,5% 3 bis 5 Injektionen und 14,7% der Patienten 6 bis 12 Injektionen.
- Das okuläre und nicht-okuläre Sicherheitsprofil stimmte mit dem der Ranibizumab-Therapie bei anderen Indikationen überein.

2.1.2. MYRROR Studie

In der MYRROR Studie³⁵ wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von 2 mg intravitrealem Aflibercept in Patienten mit myoper CNV im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelt-verblindeten und kontrollierten Phase III-Studie untersucht. Insgesamt wurden 122 Patienten eingeschlossen und auf 2 Arme verteilt:

1. Aflibercept 2 mg, Re-Injektionen nach Aktivitätskriterien bei monatlichen Untersuchungen (Visus, Netzhautdicke, intra-/subretinale Flüssigkeit, CNV-Aktivität, Blutung, Entscheidung des Untersuchers); im Falle negativer Kriterien erfolgte eine Scheininjektion
2. Monatliche fixe Scheininjektionen. Ab Woche 24 erfolgt eine Therapie mittels 2 mg Aflibercept wie in Gruppe 1

Der primäre Endpunkt war der beste korrigierte Visus nach 24 Wochen.

- Nach 24 Wochen zeigte sich eine Überlegenheit einer Therapie mittels Aflibercept gegenüber Scheininjektionen im Hinblick auf den besten korrigierten Visus (Gruppe 1: +12,1 Buchstaben, Gruppe 2: -2 Buchstaben).

- Nach 48 Wochen fand sich in der Gruppe (Gruppe 1) der primär mit Aflibercept behandelten Patienten eine weitere Verbesserung des Visus (+13,5 Buchstaben)
- Patienten aus der Gruppe (Gruppe 2), welche ab Woche 24 eine Therapie mittels Aflibercept bekommen konnten, zeigten nach 48 Wochen ebenfalls einen Anstieg des Visus (+3,9 Buchstaben), erreichten jedoch nicht das Niveau der primär mit Aflibercept behandelten Patienten.
- Die Verbesserung des Sehvermögens ging mit einer Reduktion der zentralen Netzhautdicke einher.
- Im Mittel wurden über 12 Monate 4,2 Injektionen in Gruppe 1 und 3,0 Injektionen in Gruppe 2 verabreicht.
- Das okuläre und nicht-okuläre Sicherheitsprofil stimmte mit dem der Aflibercept Therapie bei anderen Indikationen überein.

2.1.3. MINERVA-Studie

Die MINERVA-Studie³⁶ untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von 0,5 mg intravitrealem Ranibizumab in Patienten mit einer CNV bedingt durch andere Erkrankungen als der AMD und der Myopie. Es handelte sich um eine multizentrische, doppelt-verblindete, randomisierte und kontrollierte Phase III Studie. Insgesamt wurden 178 Patienten mit verschiedenen zu Grunde liegenden Erkrankungen aufgenommen. Es erfolgte eine Randomisierung auf 2 Gruppen:

1. 0,5 mg Ranibizumab, Re-Injektionen nach Aktivitätskriterien bei monatlichen Untersuchungen (Visus, Netzhautdicke, intra-/subretinale Flüssigkeit, CNV-Aktivität, Blutung, Entscheidung des Untersuchers); im Falle negativer Kriterien erfolgte eine Scheininjektion
2. Monatliche fixe Scheininjektionen. Ab Monat 2 erfolgt eine Therapie mittels 0,5mg Ranibizumab wie in Gruppe 1

Der primäre Endpunkt war der beste korrigierte Visus nach 2 Monaten.

- Nach 2 Monaten zeigten sich in der Ranibizumab-behandelten Gruppe signifikant bessere Ergebnisse im Hinblick auf den besten korrigierten Visus im Ver-

- gleich zur Scheinbehandlungsgruppe (Gruppe 1: +9,4 Buchstaben, Gruppe 2: -0,3 Buchstaben)
- Nach möglicher Anwendung von Ranibizumab in Gruppe 2 ab Monat 2 zeigte sich nach 12 Monaten ein Visusanstieg (+9,3 Buchstaben), welcher an das Niveau der initial mit Ranibizumab behandelten Patienten heranreichte (Gruppe 1: +11 Buchstaben).
 - Die Verbesserung des Sehvermögens ging mit einer Reduktion der zentralen Netzhautdicke einher.
 - In beiden Gruppen zeigte sich eine vergleichbare Anzahl Injektionen (Gruppe 1: 5,8, Gruppe 2: 5,4).
 - Das okuläre und nicht-okuläre Sicherheitsprofil stimmte mit dem der Ranibizumab-Therapie bei anderen Indikationen überein.

2.1.4 Weitere Studien

Neben diesen 3 Zulassungsstudien wurden zahlreiche weitere Studien zur Behandlung einer CNV bei anderen Erkrankungen als der AMD mittels verschiedener VEGF-Inhibitoren durchgeführt. Es handelt sich hierbei allerdings meist um retrospektive Fallserien bzw. Fallberichte mit geringerem Evidenzlevel. Im Folgenden sollen daher nur exemplarisch einige größere Studien genannt werden, welche zusätzliche Informationen liefern. Für weiterführende Informationen sei auch auf die Stellungnahmen von DOG, RG und BVA zur Therapie der myopen CNV und der CNV bei Pseudoxanthoma elasticum verwiesen.

Im Hinblick auf die myope CNV sind neben den genannten Studien zu Ranibizumab und Aflibercept auch zu Bevacizumab kleinere randomisierte kontrollierte Studien publiziert, welche die Behandlung einer CNV im Vergleich zur PDT³⁷ bzw. zur PDT und Laserkoagulation³⁸ untersucht haben. Es zeigte sich eine Überlegenheit der Therapie mittels Bevacizumab gegenüber den anderen Behandlungen. Basierend auf einer großen Metaanalyse scheint die Wirksamkeit von Bevacizumab vergleichbar mit derjenigen von Ranibizumab zu sein.³⁹

Zu den weiteren Indikationen gibt es zahlreiche teils prospektive, größtenteils jedoch retrospektive Fallserien bezüglich einer Therapie mittels Bevacizumab. Generell zeigte sich auch hier eine gute Wirksamkeit, welche ähnlich derjenigen von Ranibizumab zu sein scheint, so z.B. bei angioiden Streifen,⁸ CCS-assoziierter

CNV,^{40, 41} inflammatorischer CNV,¹⁹ traumatischer CNV^{30,32,45,46} oder idiopathischer CNV.^{40, 42} Im Hinblick auf Aflibercept existieren derzeit vorwiegend einzelne Fallberichte, welche jedoch ebenfalls auf eine gute Wirksamkeit hindeuten.^{41, 43-45} Zur Behandlung der CNV bei POHS ist weiterhin eine open-label Phase I/II Studie publiziert worden, welche die Wirksamkeit einer Aflibercept-Therapie bei POHS-assoziiierter CNV mit zwei unterschiedlichen Behandlungsstrategien nachweisen konnte.⁴⁶

2.2 Photodynamische Therapie

Verteporfin ist in Deutschland zur Behandlung der subfovealen CNV bei Myopie basierend auf den Ergebnissen VIP Studie⁴⁷ zugelassen. Die Studie konnte zeigen, dass mittels PDT eine Visusstabilisierung zu erreichen ist, während Visusverbesserungen jedoch nur selten zu beobachten waren. Basierend auf den Ergebnissen der RADIANCE Studie (siehe oben) zeigte sich eine deutliche Unterlegenheit einer Therapie mittels PDT im Vergleich zu Ranibizumab. Eine Therapie mittels PDT wird daher bei myoper CNV nicht mehr primär empfohlen. Für die Behandlung einer CNV bei anderen Erkrankungen als der AMD und der Myopie besteht derzeit keine Zulassung für die PDT. Basierend auf einzelnen Fallserien erscheint allerdings auch hier eine Visusstabilisierung möglich.^{8, 42, 48-51} Eine PDT kann erwogen werden, wenn die CNV deutlich extrafoveal liegt. Visusverbesserungen in einem ähnlichen Ausmaß, wie für die VEGF-Inhibitoren berichtet, wurden jedoch nur selten beobachtet.⁵² Gute funktionelle Ergebnisse wurden insbesondere für die CCS-assoziierte CNV beobachtet^{53, 54} Möglicherweise könnte hier auch eine Kombination mit einem VEGF-Hemmer sinnvoll sein.⁵⁵ Allerdings existieren hierzu bisher keine größeren Studien. Insgesamt sollte daher auch für diese Indikationen eine Therapie mittels PDT nicht als „first-line“ Therapie empfohlen werden.

3. Therapeutische Empfehlungen

3.1. Diagnostik und Indikationsstellung

Bei der Indikationsstellung bildet neben der Visusprüfung (bestkorrigiert bei spielender Pupille und unter standardisierten Bedingungen) und der Fundus-Untersuchung in Mydriasis die Fluoreszein-Angiographie die zentrale Basis zum Nachweis und zur Dokumentation einer CNV auch bei anderen Erkrankungen der Netzhaut als der AMD. Diese muss daher (Ausnahme bekannte Fluoreszeinallergie) vor jeder Erstbehandlung zur Dokumentation der Behandlungsindikation durchgeführt werden (siehe

Kurzstellungnahme von DOG, RG und BVA zur Durchführung und Indikationsstellung der IVOM). Die Untersuchung mittels Spectral-Domain (SD)-OCT dient additiv neben der differentialdiagnostischen Einordnung und Indikationsstellung als wichtiger Parameter zur Verlaufsbeobachtung bei Kontrollen und sollte daher ebenfalls vor jeder Erstbehandlung erhoben werden.

Neben der Diagnostik der CNV kommt der exakten Differentialdiagnostik der zu Grunde liegenden Erkrankungen bei diesem Kollektiv eine besondere Bedeutung zu. Dies ist insbesondere auch deswegen relevant, da in vielen Fällen eine interdisziplinäre Betreuung und Therapie der Grunderkrankung erforderlich ist.

Bei den Verlaufskontrollen sollten der bestkorrigierte Visus, eine Fundus-Untersuchung in Mydriasis sowie eine SD-OCT-Untersuchung durchgeführt werden. In unklaren Fällen kann die Untersuchung ggf. durch eine erneute Fluoreszein-Angiographie ergänzt werden.

Die Verlaufskontrollen sollten monatlich nach der letzten IVOM monatlich über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten durchgeführt werden. Danach kann klinisch von einer „Vernarbung“ der CNV ausgegangen werden und die Kontrollintervalle können ggf. in Abhängigkeit vom Befund verlängert werden.

3.2. Therapeutisches Vorgehen

Zur Therapie einer CNV bei Myopie sind in Deutschland derzeit basierend auf entsprechenden Zulassungsstudien (siehe oben) Ranibizumab und Aflibercept sowie (für die subfoveale CNV) die PDT mittels Verteporfin zugelassen. Auf Grund der im Vergleich deutlich besseren Ergebnisse ist die Therapie mittels Ranibizumab oder Aflibercept der PDT aber grundlegend vorzuziehen.

Zur Therapie einer CNV bei anderen Erkrankungen als der AMD und der Myopie ist derzeit unabhängig von der zu Grunde liegenden Erkrankung ausschließlich Ranibizumab zugelassen. Der Einsatz der anderen VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Bevacizumab ist „off-label“ möglich. Es müssen hierbei die in bisherigen Stellungnahmen von BVA, DOG und RG beschriebenen grundlegenden Voraussetzungen zum Einsatz von „off-label“ – Medikamenten beachtet werden.

Auf Grund des individuell oftmals recht unterschiedlichen Ansprechens auf die Therapie mittels VEGF-Inhibitoren und eine mögliche Krankheitsinaktivität nach bereits

einer Behandlung sollte zunächst mit einer einmaligen IVOM begonnen werden. Anhand nachfolgender monatlicher Kontrollen wird dann die weitere Läsionsaktivität überwacht. Bei persistierender oder erneuter morphologisch sichtbarer Läsionsaktivität erfolgt dann jeweils eine erneute IVOM.

Mehr als 6 Monate nach der letzten IVOM kann ggf. in größeren Intervallen kontrolliert werden (siehe 3.1.). In begründeten Einzelfällen (z.B. Patienten, die häufige Re-IVOM benötigen) kann im Verlauf auch ein anderes Therapieschema (z.B. treat & extend) erwogen werden.

Liegt eine CNV bei angioiden Streifen vor, ist die besondere Aggressivität der Erkrankung mit Bedarf zu mehr IVOM zu berücksichtigen. Deswegen kann bei Auftreten, Persistenz oder Rezidiv einer CNV bei angioiden Streifen die Indikation zu einer Dreier-Serie der IVOM gestellt werden.

Die Kriterien zur Re-IVOM orientieren sich an den Empfehlungen zur Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration:

1. Subretinale Flüssigkeit (OCT)
2. Persistenz oder Zunahme der diffusen NH-Verdickung (OCT)
3. Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume (OCT)
4. Zunahme einer Pigmentepithelabhebung (OCT)
5. Neue sub- oder intraretinale Blutung (Funduskopie)
6. Erneute Visusreduktion durch die CNV

In unklaren Fällen kann darüber hinaus eine Fluoreszein-Angiographie erfolgen, wobei der Nachweis einer aktiven CNV als Re-Injektionskriterium dienen soll.

Bei fehlendem Ansprechen bzw. einer weiteren Verschlechterung unter laufender Therapie kann ggf. die Gabe eines anderen VEGF-Hemmers und in Einzelfällen die Durchführung einer PDT erwogen werden. Allerdings ist in diesem Fall zu beachten, dass es sich dann ggf. um eine Therapie im „off-label-use“ handelt.

Fällt der Visus während der Therapie unter 0,05 oder lässt der morphologische Befund (z.B. Atrophie und/oder Fibrose) keinen weiteren positiven Behandlungsverlauf erwarten, soll die Therapie abgebrochen werden. Im Einzelfall kann eine Behandlung

auch bei einem Visus unter 0,05 indiziert sein, wenn es hinreichend Hinweise darauf gibt, dass der Visus unter Therapie wieder auf über 0,05 ansteigen kann.

3.3. Durchführung der Therapie

Hierzu wird auf die Stellungnahme „Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien“ Stand November 2014 und die „Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI)“ verwiesen.

Redaktionskomitee:

PD Dr. Martin Gliem, Universitäts-Augenklinik Bonn (federführend)
Prof. Dr. Bernd Bertram, Augenarztpraxis Aachen
Prof. Dr. Norbert Bornfeld, Universitäts-Augenklinik Essen
Prof. Dr. Frank G. Holz, Universitäts-Augenklinik Bonn
Prof. Dr. Mathias Maier, Universitäts-Augenklinik TU München
Prof. Dr. Daniel Pauleikhoff, Augenabt. am St-Franziskus Hospital Münster

Angaben zu den Interessenkonflikten folgen

Literatur

1. Neelam K, Cheung CM, Ohno-Matsui K, Lai TY, Wong TY. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res* 2012;31:495-525.
2. Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, et al. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *Eur J Epidemiol* 2015;30:305-15.
3. Mirshahi A, Ponto KA, Laubert-Reh D, et al. Myopia and Cognitive Performance: Results From the Gutenberg Health Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:5230-5236.
4. Wolfram C, Hohn R, Kottler U, et al. Prevalence of refractive errors in the European adult population: the Gutenberg Health Study (GHS). *Br J Ophthalmol* 2014;98:857-61.
5. Xu L, Li J, Cui T, et al. Refractive error in urban and rural adult Chinese in Beijing. *Ophthalmology* 2005;112:1676-83.
6. Liu HH, Xu L, Wang YX, Wang S, You QS, Jonas JB. Prevalence and progression of myopic retinopathy in Chinese adults: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2010;117:1763-8.
7. Miller DG, Singerman LJ. Natural history of choroidal neovascularization in high myopia. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:222-4.
8. Gliem M, Finger RP, Fimmers R, Brinkmann CK, Holz FG, Charbel Issa P. Treatment of choroidal neovascularization due to angioid streaks: a comprehensive review. *Retina* 2013;33:1300-14.
9. Gliem M, Zaeytijd JD, Finger RP, Holz FG, Leroy BP, Charbel Issa P. An update on the ocular phenotype in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Front Genet* 2013;4:14.
10. Gliem M, Muller PL, Birtel J, Hendig D, Holz FG, Charbel Issa P. Frequency, Phenotypic Characteristics and Progression of Atrophy Associated With a Diseased Bruch's Membrane in Pseudoxanthoma Elasticum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:3323-30.
11. Finger RP, Fenwick E, Marella M, et al. The relative impact of vision impairment and cardiovascular disease on quality of life: the example of pseudoxanthoma elasticum. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:113.
12. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2015;48:82-118.
13. Mrejen S, Spaide RF. Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond. *Surv Ophthalmol* 2013;58:387-429.
14. Spaide RF, Campeas L, Haas A, et al. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology* 1996;103:2070-9; discussion 2079-80.
15. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol* 2002;47:431-48.
16. Bousquet E, Beydoun T, Rothschild PR, et al. Spironolactone for Nonresolving Central Serous Chorioretinopathy: A Randomized Controlled Crossover Study. *Retina* 2015;35:2505-15.
17. Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol* 2010;149:361-363.
18. Peiretti E, Ferrara DC, Caminiti G, Mura M, Hughes J. Choroidal Neovascularization in Caucasian Patients with Longstanding Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* 2015;35:1360-7.

19. Mansour AM, Arevalo JF, Ziemssen F, et al. Long-term visual outcomes of intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2009;148:310-316 e2.
20. Perentes Y, Van Tran T, Sickenberg M, Herbort CP. Subretinal neovascular membranes complicating uveitis: frequency, treatments, and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm* 2005;13:219-24.
21. Kleiner RC, Ratner CM, Enger C, Fine SL. Subfoveal neovascularization in the ocular histoplasmosis syndrome. A natural history study. *Retina* 1988;8:225-9.
22. Brown J, Jr., Folk JC, Reddy CV, Kimura AE. Visual prognosis of multifocal choroiditis, punctate inner choroidopathy, and the diffuse subretinal fibrosis syndrome. *Ophthalmology* 1996;103:1100-5.
23. Yang P, Ren Y, Li B, Fang W, Meng Q, Kijlstra A. Clinical characteristics of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in Chinese patients. *Ophthalmology* 2007;114:606-14.
24. Wood CM, Richardson J. Chorioretinal neovascular membranes complicating contusional eye injuries with indirect choroidal ruptures. *Br J Ophthalmol* 1990;74:93-6.
25. Chen CJ, Urban LL, Nelson NC, Fratkin JD. Surgical removal of subfoveal iatrogenic choroidal neovascular membranes. *Ophthalmology* 1998;105:1606-11.
26. Chan WM, Li KK, Liu DT, Lai TY, Chong KK, Lam DS. Photodynamic therapy with verteporfin in laser-induced choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2003;136:565-7.
27. Marano F, Deutman AF, Leys A, Aandekerck AL. Hereditary retinal dystrophies and choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:760-4.
28. Sodi A, Murro V, Caporossi O, et al. Long-Term Results of Photodynamic Therapy for Choroidal Neovascularization in Pediatric Patients with Best Vitelliform Macular Dystrophy. *Ophthalmic Genet* 2015;36:168-74.
29. Parodi MB, Iacono P, Cascavilla M, Zucchiatti I, Kontadakis DS, Bandello F. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization associated with pattern dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:4358-61.
30. Andrade RE, Farah ME, Costa RA. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization in best disease. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1179-81.
31. Gliem M, Muller PL, Mangold E, et al. Sorsby Fundus Dystrophy: Novel Mutations, Novel Phenotypic Characteristics, and Treatment Outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:2664-76.
32. Ho AC, Yannuzzi LA, Pisicano K, DeRosa J. The natural history of idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1995;102:782-9.
33. Papastefanou VP, Pefkianaki M, Al Harby L, et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy for choroidal neovascularisation secondary to choroidal osteoma. *Eye (Lond)* 2016;30:843-9.
34. Wolf S, Balciuniene VJ, Laganovska G, et al. RADIANCE: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Ophthalmology* 2014;121:682-92 e2.
35. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization: The MYRROR Study. *Ophthalmology* 2015;122:1220-7.
36. Lai TYY, Staurenghi G, Lanzetta P, et al. EFFICACY AND SAFETY OF RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION

DUE TO UNCOMMON CAUSE: Twelve-Month Results of the MINERVA Study. *Retina* 2017.

37. Ruiz-Moreno JM, Arias L, Montero JA, Carneiro A, Silva R. Intravitreal anti-VEGF therapy for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: 4-year outcome. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1447-50.
38. Parodi MB, Iacono P, Papayannis A, Sheth S, Bandello F. Laser photocoagulation, photodynamic therapy, and intravitreal bevacizumab for the treatment of juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Arch Ophthalmol* 2010;128:437-42.
39. Zhu Y, Zhang T, Xu G, Peng L. Anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularisation in people with pathological myopia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD011160.
40. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (avastin) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol* 2007;143:977-983.
41. Chhablani J, Kozak I, Pichi F, et al. Outcomes of Treatment of Choroidal Neovascularization Associated with Central Serous Chorioretinopathy with Intravitreal Antiangiogenic Agents. *Retina* 2015;35:2489-97.
42. Kang HM, Koh HJ. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy versus photodynamic therapy for idiopathic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2013;155:713-9, 719 e1.
43. Vaz-Pereira S, Collaco L, De Salvo G, van Zeller P. Intravitreal aflibercept for choroidal neovascularisation in angioid streaks. *Eye (Lond)* 2015;29:1236-8.
44. Hernandez-Martinez P, Dolz-Marco R, Alonso-Plasencia M, Abreu-Gonzalez R. Aflibercept for inflammatory choroidal neovascularization with persistent fluid on intravitreal ranibizumab therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;52:1337-9.
45. Braimah IZ, Stewart M, Videkar C, Dedhia CJ, Chhablani J. Intravitreal ziv-aflibercept for the treatment of choroidal neovascularisation associated with conditions other than age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2017.
46. Toussaint BW, Kitchens JW, Marcus DM, et al. INTRAVITREAL AFLIBERCEPT INJECTION FOR CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION DUE TO PRESUMED OCULAR HISTOPLASMOSIS SYNDROME: The HANDLE Study. *Retina*.
47. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 3. *Ophthalmology* 2003;110:667-73.
48. Rogers AH, Duker JS, Nichols N, Baker BJ. Photodynamic therapy of idiopathic and inflammatory choroidal neovascularization in young adults. *Ophthalmology* 2003;110:1315-20.
49. Wachtlin J, Heimann H, Behme T, Foerster MH. Long-term results after photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularizations secondary to inflammatory chorioretinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;41:899-906.
50. Harissi-Dagher M, Sebag M, Gauthier D, Marcil G, Labelle P, Arbour JD. Photodynamic therapy in young patients with choroidal neovascularization following traumatic choroidal rupture. *Am J Ophthalmol* 2005;139:726-8.

51. Chan WM, Lam DS, Wong TH, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization: one-year results from a prospective case series. *Ophthalmology* 2003;110:2395-402.
52. Lipski A, Bornfeld N, Jurklies B. Photodynamic therapy with verteporfin in paediatric and young adult patients: long-term treatment results of choroidal neovascularisations. *Br J Ophthalmol* 2008;92:655-60.
53. Peiretti E, Caminiti G, Serra R, Querques L, Pertile R, Querques G. Anti-Vegf Therapy Versus Photodynamic Therapy in the Treatment of Choroidal Neovascularization Secondary to Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* 2017.
54. Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Treatment of choroidal neovascularization in central serous chorioretinopathy by photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol* 2003;136:836-45.
55. Smretschnig E, Hagen S, Glittenberg C, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor combined with half-fluence photodynamic therapy for choroidal neovascularization in chronic central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)* 2016;30:805-11.