



Berufsverband der Augenärzte
Deutschlands e.V. (BVA)



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft
für Augenheilkunde

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

**zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin
(JETREA®) in der Augenheilkunde**

Seit dem 17. Januar 2013 ist das Medikament Ocriplasmin (JETREA®) zur intravitrealen Behandlung der vitreomakulären Traktion bei Erwachsenen auch in Zusammenhang mit einem Makulaloch kleiner oder gleich 400µm Durchmesser von der European Medicines Agency zugelassen. Im Folgenden werden die zwischen der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und dem Berufsverband für Augenärzte konsentierten Behandlungsempfehlungen und das Anwendungsspektrum dargelegt.

Stand Mai 2013

Kernaussagen

1. Erkrankungen, die die Grenzschicht von Netzhaut und Glaskörper betreffen, können mit einer visusrelevanten vitreomakulären Traktion (VMT) einhergehen. Hierzu zählen u.a.:
 - Epiretinale Gliose
 - Vitreomakuläres Traktions-Syndrom
 - Makulaforamen
 - VMT bei hoher Myopie
 - Traktionsbedingtes Makulaödem bei Diabetes mellitus, anderen retinalen Gefäßerkrankungen oder inflammatorischen Prozessen
2. Bei der Indikationsstellung für oder gegen eine Operation in Gegenwart einer VMT sind neben dem Visus weitere Faktoren von Relevanz einschließlich
 - Alter und Allgemeinzustand des Patienten
 - Sehschärfe des Partnerauges
 - Monokulare und binokulare Metamorphopsien
 - Einschränkung des binokularen Sehens
 - Subjektiver Leidensdruck und Beeinträchtigung im Alltag
 - Dauer der funktionellen Beschwerden
3. Zur Diagnostik einer potentiell behandlungsbedürftigen symptomatischen vitreomakulären Traktion (s-VMT) ist ein SD-OCT-Befund obligat erforderlich.

Während eine hintere Glaskörperabhebung nicht als Pathologie zu werten ist, kann es bei einer inkompletten oder anomalen Glaskörperabhebung zu einer fokalen, vitreomakulären Adhäsion kommen (VMA), die nicht notwendigerweise mit Symptomen oder Veränderungen der Netzhaut vergesellschaftet ist (asymptomatische VMT). Entwickelt sich dabei eine relevante Traktion, können sekundäre pathologische Veränderungen der Netzhaut bis hin zu einem Makulaforamen auftreten. **Nur wenn im SD-OCT sowohl die VMT als auch eine strukturelle Veränderung der Netzhaut selbst sichtbar und mit visuellen Symptomen korrelierbar sind, ist eine Indikationsstellung für eine Intervention gegeben.** Diese pathologische VMT wird auch als symptomatische vitreomakuläre Adhäsion (s-VMA) bezeichnet. Eine Empfehlung zur intravitrealen Ocriplasmin-Injektion bei s-VMT als Alternative zu einer vitreoretinalen Mikrochirurgie ist nur auf der Basis der gegenwärtig noch begrenzten Datengrundlage möglich. Die Indikationsstellung sollte, wie auch bei anderen Eingriffen, in einem ausführlichen Ausklärungsgespräch mit dem Patienten erörtert werden, wobei die Vor- und Nachteile einer medikamentösen Behandlung in Relation zu einer chirurgischen Therapie oder der kontrollierenden Beobachtung diskutiert werden müssen.

4. Die publizierten Ergebnisse der Zulassungsstudie beziehen sich in erster Linie auf unterschiedliche Formen der s-VMT. In der Studie wurden Patienten mit einer s-VMA (Sehschärfe von $< 0,8$ und Symptome) mit jeweils einer einzigen intravitrealen Injektion von $125 \mu\text{g}$ Ocriplasmin behandelt und mit den Ergebnissen einer Placebo-Injektion verglichen. Dabei konnte statistisch signifikant häufiger nach 28 Tagen Beobachtung eine hintere Glaskörperabhebung erreicht werden (in 26.5% der Ocriplasmin-injizierten Patienten vs. 10.1% der Placebo-injizierten Patienten; $p < 0.001$). Die Studie hat die Unterschiede zwischen intravitrealer Therapie und Spontanverlauf bei s-VMT nicht untersucht. Die Datenlage zum spontanen Verlauf bei s-VMT ist derzeit noch begrenzt. In die Studie wurden auch Patienten mit einer epiretinalen Gliose eingeschlossen: Bei **epiretinaler Gliose** war die Lösung der epiretinalen Membran zusammen mit dem Glaskörper im Vergleich zur Placebo-Injektionsgruppe nur relativ gering (8,7% Lösung der VMA vs. 1,5% bei Placebo, $p = 0,046$), während sich in Abwesenheit einer epiretinalen Gliose ein deutlicher Unterschied zeigte (37,4% Lösung der VMA vs. 14,3% bei Placebo; $p < 0,001$)[17].
5. Bei Patienten mit einem **Makulaforamen** ($< 400 \mu\text{m}$ Durchmesser) wurde als sekundärer Endpunkt auch der Verschluss des Foramens gewertet. Während bei Makulaforamina insgesamt eine Verschlussrate von etwa 40 % (vs. 10.6% in der Placebo-Injektionsgruppe, $p < 0.001$) gefunden wurde, konnte bei den Makulaforamina mit einem Durchmesser von $< 250 \mu\text{m}$ Durchmesser nach sechs Monaten eine Verschlussrate von 58% nachgewiesen werden, was bedeutet, dass die Wirksamkeit bei Makulaforamina abhängig vom Durchmesser der Foramina ist und derzeit nur für Foramina bis $400 \mu\text{m}$ Durchmesser gezeigt wurde[17]. Ob die funktionellen Ergebnisse der Ocriplasmin-IVOM mit der Vitrektomie vergleichbar sind, wurde bislang zwar noch nicht untersucht, eine Verbesserung der Funktion nach Lochverschluss kann aber bei beiden Verfahren erwartet werden. Nach einer Vitrektomie sind Verschlussraten zwischen 85% und 95% beschrieben, mit einer Ablatorate von 2% [1, 16]. Die Wirksamkeit des Ocriplasmins hinsichtlich der Provokation einer Glaskörperabhebung war im Vergleich mit einer Placeboinjektion bei phaken Augen (34.2% vs. 12.6%; $P < 0.001$) besser als bei pseudophaken (13.4% vs. 3.8%; $p = 0.051$). Das Auftreten von als störend aufgetretenen Floatern war in der Ocriplasmin-Gruppe signifikant häufiger als bei Placeboinjektion (17% vs. 7.5%) im Zeitraum von sechs Monaten. Eine pharmakologische Vitreolyse bei s-VMT scheint damit am effektivsten bei phaken Patienten mit einem kleinen Makulaforamen (ca. $< 250 \mu\text{m}$) zu sein. Nicht ganz so eindeutig ist die Datenlage bei Patienten mit einer fokalen s-VMT ($< 1.500 \mu\text{m}$). Nach der jetzigen Datenlage verschlechtert

- ein Nichtansprechen der Therapie nicht die Wirksamkeit weiterführender Therapieoptionen wie z.B. der Vitrektomie.
6. Zur **Abklärung** einer Indikation zur Ocriplasmin-IVOM mit den obigen Beschränkungen der s-VMT sind neben einer intensiven Abklärung der subjektiven Beschwerden mindestens folgende Untersuchungen erforderlich: Bestimmung des bestkorrigierten Visus beider Augen, Untersuchung der Vorderabschnitte und des gesamten Fundus in Mydriasis (insbesondere Ausschluss peripherer Netzhautdegenerationen und Amotiovorstufen), Amsler-Test, SD-OCT-Untersuchung mit Makulascan (maximal 150 µm Scanabstand in einem 20° x 20° Feld; empfehlenswert kann zusätzlich ein Sternscan eines SD-OCT sein, da hierbei die foveale Dichte der Scans noch höher ist). Bei der OCT-Untersuchung sollte neben der Traktion u.a. auf die Anwesenheit von Veränderungen an der vitreoretinalen Grenzfläche und der Netzhautbinnenstruktur geachtet werden, was für die Diagnose einer pathologischen VMT spricht.
 7. Basierend auf den Studienergebnissen wird eine Applikation von 125µg Ocriplasmin empfohlen.
 8. Die **Durchführung** der Ocriplasmin-IVOM muss entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften erfolgen (http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/2007_04_empfehlung_ivom.pdf)[14]. Dabei ist ein besonderes Augenmerk auf die Einhaltung der Kühlkette zu legen; ferner muss die Zubereitung unmittelbar vor der Injektion erfolgen.
 9. Direkt postoperativ ist ein relevanter **Druckanstieg** auszuschließen aufgrund des Injektionsvolumens von 0,1ml.
 10. Zwischen der Ocriplasmin-IVOM **beider Augen** sollten mindestens 28 Tage liegen, da die s-VMA keine Notfallindikation darstellt.
 11. Eine Wiederholung einer Ocriplasmin-IVOM am gleichen Auge sollte nicht vorgenommen werden, da aufgrund der proteolytischen Aktivität des Ocriplasmins eine Linsenluxation wahrscheinlich dosisabhängig induziert werden kann. Dies gilt insbesondere für die Wiederholung der Injektion innerhalb von 28 Tagen (s. Fachinformation).
 12. In den MIVI-Studien wird über einen Anteil von Patienten mit "Blurred Vision" als Nebenwirkung bei 8,6% JETREA® vs. 3,2% Placebo (p=0,01) berichtet, der Anteil "Visual Impairment" lag bei 5,4% Ocriplasmin vs. 1,6% Placebo (p=0,02)[Table 2, Stalman]. In der Fachinformation werden für die **Visusminderung** 5,6% JETREA® vs. 3,2% Placebo angegeben. Die Visusminderung ist durch eine Flüssigkeitsansammlung zwischen Photorezeptoren und RPE bedingt. Diese imponiert im OCT in etwa dem Bild einer Chorioretinopathia serosa oder einer persistierenden neurosensori-

schen Abhebung nach Ablatiochirurgie. Diese bildete sich spontan über Wochen problemlos zurück.

13. Die **Kombination** einer Ocriplasmin-IVOM mit einer IVOM von VEGF-Inhibitoren oder Steroiden oder einer anderen Augen-OP erscheint nicht sinnvoll, da noch keine Daten zur Kompatibilität mit anderen Medikamenten oder einer kombinierten Operation vorliegen.
14. **Nachkontrollen** nach Ocriplasmin-IVOM sollten mindestens nach zwei bis fünf Tagen und nach ca. vier bis sechs Wochen erfolgen und umfassen u.a. die Bestimmung des bestkorrigierten Visus, die Untersuchung der Vorderabschnitte, des gesamten Fundus in Mydriasis und eine Tensiomessung. Dabei ist insbesondere auf die periphere Netzhautpathologie zu achten, um ggf. zeitig eine Lasertherapie durchführen zu können. Eine SD-OCT-Kontrolle des gesamten Makulasektors im Follow-up-Modus ist ca. vier Wochen nach der IVOM zur Überprüfung des Therapieerfolges erforderlich.
15. Sollten sich bei einer s-VMT die Symptome trotz Ocriplasmin-Gabe aufgrund einer weiterbestehenden s-VMT nicht ändern oder weiter verschlechtern, ist eine Vitrektomie zu erwägen.
16. **Zusammenfassend** kann gegenwärtig eine Empfehlung zur Ocriplasmin-IVOM für eine das Sehen störende **s-VMT (<1500 µm)** gegeben werden. Ebenso kann Ocriplasmin für ein **Makulaforamen mit einem Durchmesser von <250 µm** eingesetzt werden. Bei s-VMT ohne Makulaforamen kann vor einer Ocriplasmin-Gabe zunächst der Spontanverlauf z.B. über drei Monate abgewartet werden.

Erläuternder Text

1. Chirurgische Behandlungsmöglichkeiten

Seit mehr als drei Jahrzehnten ist die vitreoretinale Chirurgie zur Behandlung der vitreomakulären Traktion als Therapie der Wahl etabliert. Mit der Einführung der transkonjunktivalen nahtlosen Techniken über 25- oder 23-Gauge Trokare ist diese Art der Chirurgie sehr atraumatisch geworden. Auch ist es durch den Einsatz von Vitalfarbstoffen leichter intraoperativ traktive epiretinale Membranen sichtbar zu machen. Diese Faktoren führen zu einer sehr hohen Sicherheit und zu einer schnellen anatomischen und funktionellen Rehabilitation der operativ behandelten Patienten.

Ferner werden heute durch hochauflösende SD-OCT Untersuchungen die vitreoretinalen Traktionen bei den verschiedenen Krankheitsbildern früher erkannt, in ihrer Ausdehnung und mit ihren Auswirkungen auf die benachbarte Netzhaut besser dargestellt und im Verlauf reproduzierbarer kontrolliert, als dies in Zeiten vor Einführung dieser Untersuchungsmethode möglich war.

Zu den retinalen Erkrankungen, die mit einer visusrelevanten VMT einhergehen können zählen:

- Epiretinale Gliose
- Vitreomakuläres Traktions-Syndrom
- Makulaforamen
- VMT bei hoher Myopie
- Traktionsbedingtes Makulaödem bei Diabetes mellitus, anderen retinalen Gefäßerkrankungen oder inflammatorischen Prozessen

Hingegen kann eine inkomplette hintere Glaskörperabhebung zu einer verbleibenden VMA führen, die im SD-OCT zwar sichtbar ist, aber solange sie asymptomatisch bleibt, noch nicht als vitreomakuläre Traktion im Sinne der Ocriplasmin-Zulassung betrachtet wird.

Im Gegensatz zur US-Amerikanischen Zulassung des Medikamentes Ocriplasmin (JETREA®) durch die FDA ist in der europäischen Zulassung auch die Behandlung vitreomakulärer Traktionen, die mit Makulalöchern eines Durchmessers von bis zu 400 µm einhergehen, vorgesehen.

Die Prävalenz von symptomatischen idiopathischen Makulaforamina wurde im Jahr 2000 mit 33 auf 10.000 angegeben [15]. Aufgrund der verbesserten Diagnostik durch moderne SD-OCT-Geräte müssen wir heute eher von noch höheren Prävalenzen ausgehen. Auch die pathogenetischen Vorstellungen zur Entstehung von Makulalöchern ha-

ben sich durch die Weiterentwicklung der OCT-Technik verändert. Die exakte Darstellung der vitreoretinalen Anheftungen zeigt in den verschiedenen Stadien unterschiedliche Kraftvektoren. Ebenfalls sind so intraretinale Veränderungen schon frühzeitig zu erkennen [10]. Auch ist ein spontaner Verschluss eines idiopathischen Makulaforamens mit VMT möglich, wenn sich diese im natürlichen Verlauf löst. Die Angaben dazu sind allerdings sehr schwankend und werden im Mittel mit 10% angegeben [4, 5, 6, 13]. Ähnlich wie bei den VMT ist die chirurgische Therapie des symptomatischen Makulaforamens die Therapie der Wahl. Es werden heute operativ erreichte Verschlussraten (Vitrektomie, ILM-peeling und Gastamponade) beim idiopathischen Makulaforamen Stadium 2-4 von bis zu 96% angegeben [1, 16]. Häufig sind jedoch die anatomisch erreichten Ergebnisse besser als die funktionellen. Die typischen Risiken einer Vitrektomie mit Gastamponade (Kataraktentwicklung, Ablatio retinae, Entgleisungen des Augeninnendrucks, Glaskörperblutungen und Endophthalmitis) müssen bei der Indikation und Aufklärung berücksichtigt werden.

Nicht beantwortet bleiben heute immer noch Fragen nach dem optimalen Zeitpunkt, zu dem ein operativer Eingriff empfohlen werden sollte. Hierfür kann es auch in Zukunft keine eindeutige Empfehlung geben, da zu viele subjektive Faktoren die OP-Indikation beeinflussen. Zu diesen gehören:

- Alter und Vorerkrankungen des Patienten
- Sehschärfe des Partnerauges
- Metamorphopsien beim binokularen Sehen
- Subjektiver Leidensdruck

2. Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

In den 90er Jahren wurde in ersten tierexperimentellen Arbeiten die medikamentös induzierte hintere Glaskörperablösung mittels intravitreal applizierten Plasmin nachgewiesen [8, 12, 19]. Erste klinische Pilotstudien wurden mit rekombinantem humanen Mikroplasmin durchgeführt. Diese Untersuchungen sind namentlich als MIVI (Microplasmin for Intravitreal Injection)-Studien geführt.

Eine erste Phase II-Studie (MIVI-I) untersuchte für unterschiedliche Dosierungen die Sicherheit einer intravitrealen Gabe von Mikroplasmin vor einer Vitrektomie [2].

Die Studie MIVI-IIT untersuchte die Wirksamkeit von Mikroplasmin in unterschiedlichen Dosierungen und Mehrfachinjektionen gegen eine Sham-Injektion. Es wurden 60 Patienten in vier Kohorten randomisiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer VMA. Die Einmalgabe von 125µg

Mikroplasmin zeigte gegen Sham und den anderen Dosierungen bis zum 90. Tag eine signifikant bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Auflösung der VMA. Am Tag 180 war kein signifikanter Unterschied erkennbar ($p < 0,1$). Von 14 Patienten mit einem Makulaforamen Stadium 1b oder 2 zeigte sich nach Mikroplasmingabe ein nichtchirurgischer Verschluss bei fünf Patienten [18].

Die Wirkung einer intravitrealen Applikation an sich auf die vitreoretinale Architektur und Adhäsion ist in einer Arbeit der Göttinger Arbeitsgruppe nachgewiesen und bei der Bewertung der Daten mit Placebo-Gruppen zu berücksichtigen [11].

In der MIVI-III Studie wurden die Daten, welche zur Zulassung des Präparates Ocriplasmin für die FDA [17] geführt haben, publiziert.

2.1 Ocriplasmin und Anwendung

Ocristasmin ist eine verkürzte Form des humanen Plasmins, das mittels DNA-Rekombinationstechnik in einem *Pichia pastoris*-Expressionssystem hergestellt wird. Es wirkt mittels Proteolyse auf die Proteinbestandteile des Glaskörpers (z.B. Laminin, Fibronectin und Kollagen) und auf die vitreoretinale Grenzschicht. Durch das Medikament soll eine Auflösung der Proteinmatrix induziert werden, die wiederum für die VMA verantwortlich ist [3, 7, 9]. Der Ocristasminspiegel im Glaskörper sinkt nach Applikation rasch ab. Bei einer theoretischen Ausgangskonzentration von 29 µg/ml Glaskörper (entspricht einer Applikation von 0,125 mg) waren nach vier Stunden nur noch 9% nachweisbar.

Das Medikament JETREA® ist in einer Durchstechflasche mit 0,5 mg Ocristasmin in 0,2 ml Lösung verfügbar. Nach Verdünnung mit 0,2 ml Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke enthalten 0,1 ml der verdünnten Lösung 0,125 mg Ocristasmin. Zur Verdünnung darf die hinzugegebene Kochsalzlösung nur langsam geschwänkt und keinesfalls geschüttelt werden, weil es sonst zu einem Aufschäumen der Proteinlösung kommt und diese nicht mehr verwendet werden kann. Das Medikament muss bis unmittelbar vor der Anwendung bei -20 °C gelagert werden. Bei Unterbrechung der Kühlkette ist das Medikament zu verwerfen.

Die empfohlene Dosis zur intravitrealen Applikation laut Fachinformation des Herstellers beträgt 0,125 mg (0,1 ml der verdünnten Lösung), die nur einmal in das erkrankte Auge injiziert wird.

2.2 Studienergebnisse MIVI-III

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen zweier sechs-monatiger, multizentrischer, randomisierter, doppelmaskierter, placebokontrollierter Studien bei Patienten mit VMT. Es wurden insgesamt 652 Patienten (464 Ocriplasmin und 188 Placebo) in diesen zwei Studien randomisiert. Die Daten dieser Studie sind von Stalmans P. et al. im N Engl J Med 367 (2012) publiziert worden [17].

Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Augen, die eine Auflösung der VMA am Tag 28 ohne Vitrektomie zeigten. Kontrolliert wurden SD-OCT-Bilder durch ein Reading Center.

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war der prozentuale Anteil von Augen mit einer kompletten hinteren Glaskörperablösung im B-Scan Ultraschall, der durch den Investigator am Tag 28 durchgeführt wurde.

Weitere sekundäre Endpunkte waren:

- Anzahl der notwendigen Vitrektomien
- Verschlussrate von Augen mit Makulalöchern
- Anteil von Patienten mit einer Steigerung der best-korrigierten Sehschärfe (BCVA) um 3 oder mehr Zeilen mit ETDRS Charts ohne Vitrektomie
- Veränderungen des BCVA
- Änderungen im Fragebogen zur Lebensqualität (VFQ-25 score) von Baseline zu 6 Monaten.

Endpunkte

Auflösung der VMA

Es wurde eine signifikant häufigere Auflösung von s-VMA am Tag 28 gesehen bei den Patienten, die Ocriplasmin bekamen.

26,5% der mit Ocriplasmin behandelten Patienten erreichten den primären Endpunkt gegenüber 10,1% in der Placebo Gruppe. Ein signifikanter Unterschied war bereits am siebten Tag erkennbar ($p < 0,001$).

Bei phaken Augen wurde in der Ocriplasmingruppe bei 34,2% eine aufgelöste VMA gesehen, versus 12,6% in der Placebogruppe ($p < 0,0001$).

Bei pseudophaken Augen war dieser Unterschied nicht eindeutig signifikant (13,4% für Ocriplasmin vs. 3,8% für Placebo, $p < 0,051$).

Bei Patienten ohne epiretinale Gliose löste sich die VMA signifikant häufiger nach Ocriplasmin (37,4% für Ocriplasmin vs. 14,3% für Placebo; $p < 0,001$). Bei Patienten mit einer epiretinalen Gliose war der Unterschied zugunsten der Ocriplasmin nur schwach signifikant (8,7% für Ocriplasmin vs. 1,5% für Placebo; $p < 0,046$).

Makulaforamen

Bei Augen mit einem Makulaforamen <400µm betrug die nichtchirurgische Verschlussrate am Tag 28 40,6% für Ocriplasmin vs. 10,6% für Placebo ($p<0,001$). Die nichtchirurgische Verschlussrate bei Makulalöchern <250µm lag nach sechs Monaten bei 58%.

Notwendige Vitrektomie

Eine zusätzliche Vitrektomie war in der Ocriplasmingruppe bei 17,7% und in der Placebogruppe bei 26% notwendig ($p<0,02$).

Sehschärfe (ETDRS)

Drei oder mehr Reihen an Visusverbesserung sah man bei 12,3% in der Ocriplasmingruppe und 6,4% in der Placebogruppe ($p<0,008$).

In der Gruppe, die bei Baseline einen Visus von besser 0,4 hatten, war beim Visusgewinn von drei und mehr Reihen (ETDRS) kein Unterschied der Sehschärfenentwicklung zwischen beiden Gruppen erkennbar ($p=0,27$).

Lebensqualität (VFQ-25)

Die Lebensqualität betreffend war anhand des VFQ-25 Scoring eine signifikant bessere Punktzahl für die mit Ocriplasmin behandelten Patienten gegenüber der Placebo-Gruppe erkennbar ($p<0,006$).

Einschränkungen der Studie

Die Studie hat den Spontanverlauf bei s-VMT nicht untersucht. Zu dieser Fragestellung sind die publizierten Daten spärlich und widersprüchlich. Auch der spontane Verschluss von Makulalöchern < 400µm wird in der Studie nicht berücksichtigt.

Der Vergleich der Verumgruppe mit einer Placebogruppe mit einem Injektionsvolumen verwässert das Ergebnis, da auch die alleinige Injektion von Placebo Veränderungen an der vitreoretinalen Grenzschicht induzieren kann [11].

Mögliche Nebenwirkungen

Sehverschlechterung

In der MIV-III wird eine passagere subjektive Sehverschlechterung (blurred vision) mit 8,6% nach Ocriplasmin-IVI vs. 3,2% nach Placebo angegeben. 7,7% der mit Ocriplasmin behandelten Patienten versus 1,65% der Placebopatienten hatten eine Visusabnahme von ≥ 10 ETDRS Buchstaben. Diese scheint Folge einer passageren, zentral im OCT-Bild beobachteten, subretinalen Flüssigkeitsansammlung zu sein. In der Fachinformation wird diese Sehverschlechterung mit 5,6% für

Ocriplasmin versus 3,2% bei Placebo angegeben. Eine therapiefreie Normalisierung dieses Befundes wird innerhalb von zwei Wochen beschrieben.

Glaskörperfloater

Das Auftreten störender Glaskörperfloater wurde für 16,8% der Patienten mit Ocriplasmin und für 7,5% der Placebogruppe angegeben ($p < 0,002$).

Chromatopsie

Über gelbliches Sehen wurde von 2% der Patienten über einen Zeitraum von ca. drei Monaten berichtet. Bei der Hälfte der betroffenen Patienten waren Minderungen der a- und b-Wellenamplitude im ERG nachweisbar.

Makulaforamen

In einigen Fällen wurde beobachtet, dass bei Makulaforamina mit assoziierter vitreomakulärer Traktion sich diese Traktion im OCT verstärkt darstellt und sich neue Foramina bilden.

Vitreoretinale Adhäsionen

Bei 1,5 % der Ocriplasminpatienten verstärkte sich die Traktion gegenüber den Patienten der Placebogruppe.

Linsenluxation und Katarakt

Linsenluxationen oder eine Phakodonesis nach der Behandlung mit Ocriplasmin können mit der proteolytischen Wirkung des Medikamentes in Zusammenhang gesehen werden. Diese proteolytisch induzierte Linsenluxation ist bisher nur im Tierexperiment beschrieben [19]. Demgegenüber scheint das Risiko einer Progredienz einer Katarakt gegenüber dem Risiko bei einer Vitrektomie geringer zu sein.

2.3 Diagnostik und Indikationsstellung

Es sollte in jedem Fall eine intensive Abklärung der subjektiven Beschwerden und des persönlichen Leidensdrucks der Entscheidung zur Ocriplasmintherapie vorangestellt und dokumentiert werden. Zudem sollte eine umfassende Erörterung der Vor- und Nachteile einer Ocriplasmin-IVOM, eines vitreoretinalen Eingriffes und auch einer kontrollierten Beobachtung des natürlichen Verlaufes mit dem Patienten erfolgen. Zur Indikationsstellung für einen vitreoretinalen Eingriff oder einer Ocriplasmin-IVOM sollten die Erhebung des BCVA, ein Amsler-Test, ei-

ne Spaltlampenuntersuchung, eine umfassende Fundusuntersuchung in Mydriasis einschließlich Beurteilung der Netzhautperipherie und eine SD-OCT Bildgebung erfolgen. Der SD-OCT-Makulascan sollte mit maximal 30 µm Scanabstand in einem 20° Feld erfolgen.

Für die Wirksamkeit von Ocriplasmin bei sekundären s-VMT nach

- Diabetischer Makulopathie
- Retinalen Venenverschlüssen
- inflammatorischen Prozessen
- Intraokularen Tumoren, etc.

liegen bisher keinerlei Studienergebnisse vor. Somit fallen diese Krankheitsbilder derzeit nicht in das Indikationsspektrum der Ocriplasmin-IVOM.

2.4 Durchführung

Die Durchführung der Ocriplasmin-IVOM sollte gemäß den Empfehlungen der ophthalmologischen Fachgesellschaften in Deutschland erfolgen [14]. Basierend auf den Studienergebnissen ist eine Applikation von 125µg Ocriplasmin in einem Volumen von 0,1ml zu empfehlen. Das Medikament darf nur kurz vor der Applikation zubereitet werden und muss sofort injiziert werden. Die Einhaltung der vorgeschriebenen Kühlkette bis zur Anwendung ist vom Operateur sicherzustellen. Bei dem Injektionsvolumen von 0,1ml wird postoperativ eine tonometrische Druckkontrolle ca. 30 min. nach Injektion empfohlen.

Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss von Komplikationen und zur Wirksamkeitsbeurteilung sollten zwischen dem zweiten und siebten Tag nach IVOM und nach weiteren vier bis sechs Wochen erfolgen.

Von einer wiederholten Injektion mit Ocriplasmin wird auf Grund der nicht geklärten proteolytischen Wirkung auf den Zonulaapparat bei Re-Injektionen abgeraten. Sollte eine Indikation zur Ocriplasmin-IVOM auch am Partnerauge bestehen, wird ein zeitlicher Mindestabstand von 28 Tagen empfohlen. Dieser leitet sich aus den morphologischen und funktionellen Ergebnissen der Zulassungsstudie her [17].

Über die Kompatibilität mit anderen intravitreal applizierbaren Medikamenten gibt es keinerlei Untersuchungen. Somit ist die Kombinationstherapie mit anderen IVI-Medikamenten (Anti-VEGF-Inhibitoren, Kortisonpräparaten etc.) nicht zu empfehlen.

3. Bewertung der Zulassungsstudie

Basierend auf der Zulassungsstudie MIVI-III für Ocriplasmin (JETREA®) ist die Wirksamkeit von Ocriplasmin bei symptomatischer vitreomakulärer Traktion auch im Zusammenhang mit Makulalöchern bis zu einem Durchmesser bis zu 400 µm nachgewiesen. Die Studie hat einige Einschränkungen (z.B. können unter anderem keine Angaben zum Spontanverlauf der VMT gemacht werden), so dass aufgrund der gegenwärtigen Datenlage eine medikamentöse Behandlung mittels Ocriplasmin nur bei VMT mit kleinen Makulaforamina (bis 250µm) empfohlen werden kann. Ferner ist die Behandlung von symptomatischen vitreoretinalen Traktionen nur dann zu empfehlen, wenn die betroffenen Patienten beim (binokularen) Sehen durch Metamorphopsien permanent beeinträchtigt sind und es nicht innerhalb von drei Monaten zu einer spontanen Abhebung der vitreomakuläre Adhärenz kommt. Es gilt ferner zu bedenken, dass bessere Ergebnisse bei phaken Augen erreicht werden und dass das Risiko der Kataraktentwicklung gegenüber einer Vitrektomie geringer zu sein scheint. Für Patienten mit epiretinaler Gliose ist eine Ocriplasmin-IVOM nicht wirksam und kann deshalb nicht empfohlen werden. Kommt es nach Ocriplasmin Injektion nicht zu einer Ablösung der vitreomakulären Traktion innerhalb von 28 Tagen, sollte als therapeutische Alternative die Vitrektomie mit Membran-Peeling erwogen werden.

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)

Karl-Ulrich Bartz-Schmidt

Kat. 1: Pharm Allergan, Genentech

Bernd Bertram

∅

Norbert Bornfeld

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis, Alcon

Martin Bresgen

∅

Nicole Eter

Kat. 1: Novartis Pharma, Bayer Healthcare, Allergan, Heidelberg Eng

Kat. 2: Pharma, Bayer Healthcare, Allergan, Heidelberg Eng, Bausch & Lomb

Nicolas Feltgen

Kat. 1: Novartis Pharma, Bayer Healthcare, Allergan, Heidelberg Eng

Kat. 2: Novartis Pharma, Bayer Healthcare, Allergan, Heidelberg Eng

Wilko Friedrichs

∅

Heinrich Heimann

Kat. 2: Alcon, Novartis

Horst Helbig

Kat. 1: Allergan, Bayer, Novartis, Alimera

Kat. 2: MSD, Novartis, Bayer

Hans Hoerauf

Kat. 1: Novartis Pharma, Bayer Healthcare, Allergan, Heidelberg Eng

Kat. 2: Novartis Pharma, Bayer Healthcare, Allergan, Heidelberg Eng

Frank G. Holz

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

Kat. 2: Acucela, Alcon, Allergan, Bayer, Genentech, Novartis, Roche

Anselm Kampik

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis

Klaus Lemmen

Kat. 1: Novartis

Kat. 2: Bayer, Novartis

Albrecht Lommatzsch

Kat. 2: Bayer, Novartis

Daniel Pauleikhoff

Kat. 1: Alcon, Bayer, Genentech, Novartis

Kat. 2: Allergan, Bayer, Novartis, Pfizer

Johann Roider

Kat. 1: Novartis, Bayer

Kat. 2: Novartis, Bayer, Alimera, Heidelberg Eng

Literatur

1. Al-Abdulla NA, Thompson JT, Sjaarda RN (2004) Results of macular hole surgery with and without epiretinal dissection or internal limiting membrane removal. *Ophthalmology* 111:142-149
2. De Smet MD, Gandorfer A, Stalmans P et al. (2009) Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial. *Ophthalmology* 116:1349-1355, 1355 e1341-1342
3. De Smet MD, Valmaggia C, Zarranz-Ventura J et al. (2009) Microplasmin: ex vivo characterization of its activity in porcine vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:814-819
4. Degenring RF, Kampeter B, Sauder G et al. (2004) Transitory reduction of vision without metamorphopsia. *Ophthalmologie* 101:186-188
5. Dithmar S (2005) Macular hole. Survey and relevant surgical concepts. *Ophthalmologie* 102:191-206; quiz 207
6. Ezra E, Gregor ZJ (2004) Surgery for idiopathic full-thickness macular hole: two-year results of a randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Morfields Macular Hole Study Group RAeport no. 1. *Arch Ophthalmol* 122:224-236
7. Gandorfer A (2009) Microplasmin-assisted vitrectomy. *Dev Ophthalmol* 44:26-30
8. Gandorfer A, Putz E, Welge-Lussen U et al. (2001) Ultrastructure of the vitreoretinal interface following plasmin assisted vitrectomy. *Br J Ophthalmol* 85:6-10
9. Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C et al. (2004) Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:641-647
10. Gaudric A, Haouchine B, Massin P et al. (1999) Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 117:744-751
11. Geck U, Pustolla N, Baraki H et al. (2013) Posterior vitreous detachment following intravitreal drug injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*
12. Hikichi T, Yanagiya N, Kado M et al. (1999) Posterior vitreous detachment induced by injection of plasmin and sulfur hexafluoride in the rabbit vitreous. *Retina* 19:55-58
13. Imai M, Ohshiro T, Gotoh T et al. (2003) Spontaneous closure of stage 2 macular hole observed with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 136:187-188
14. Jaissle GB, Szurman P, Bartz-Schmidt KU (2005) Recommendation for the implementation of intravitreal injections--statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). *Klin Monbl Augenheilkd* 222:390-395
15. Mester V, Kuhn F (2000) Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol* 129:769-777
16. Sheidow TG, Blinder KJ, Holekamp N et al. (2003) Outcome results in macular hole surgery: an evaluation of internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green. *Ophthalmology* 110:1697-1701
17. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A et al. (2012) Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 367:606-615

18. Stalmans P, Delaey C, De Smet MD et al. (2010) Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina* 30:1122-1127
19. Verstraeten TC, Chapman C, Hartzler M et al. (1993) Pharmacologic induction of posterior vitreous detachment in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 111:849-854

