

AKTUELLE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN BEI DER NEOVASKULÄREN ALTERSABHÄNGIGEN MAKULADEGENERATION

Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff

VNR: 2760909013319960011 | Gültigkeit: 05.02.2024 – 05.02.2025

1 EINLEITUNG

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) ist die Hauptursache für irreversiblen, hochgradigen Visusverlust und Erblindung bei älteren Menschen in den Industrieländern. Die Prävalenz der Erkrankung ist steigend und wurde für 2040 auf 288 Millionen Betroffene weltweit geschätzt [Wong et al. 2014]. Bei ca. 15 % der Patient*innen entwickelt sich eine neovaskuläre AMD (nAMD), auch feuchte oder exsudative AMD genannt [BVA 2023]. Kennzeichnend für die nAMD sind eine chorioidale Neovaskularisation (CNV) sowie retinale angiomatöse Proliferationen (RAP) [DOG/RG/BVA 2022]. Hierbei bilden sich neue Blutgefäße unter dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und/oder unter der Netzhaut, aus denen in der Folge Flüssigkeit (Exsudation) in das umliegende Gewebe austreten kann. Die Gefäßveränderungen werden unter dem Begriff makuläre Neovaskularisation (MNV) zusammengefasst

[DOG/RG/BVA 2022, Spaide et al. 2020]. Die austretende Flüssigkeit kann die Funktion und Versorgung der RPE-Zellen und Photorezeptoren beeinträchtigen und es werden degenerative Prozesse in Gang gesetzt, die sich schließlich in einem Absterben von RPE-Zellen und Photorezeptoren sowie konsekutivem Visusverlust äußern.

Die Therapie mit Inhibitoren gegen den *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ist der Goldstandard zur Behandlung der nAMD mit aktiver MNV [DOG/RG/BVA 2022]. Aufgrund neuer Studiendaten zu den eingesetzten VEGF-Hemmern und den verschiedenen therapeutischen Strategien wurde die Stellungnahme zur Anti-VEGF-Therapie bei nAMD im Oktober 2022 aktualisiert [DOG/RG/BVA 2022]. Wichtige Inhalte und Hintergründe werden im Folgenden vorgestellt.

2 PATHOPHYSIOLOGIE

Bei der AMD kommt es im Anfangsstadium zu Ablagerungen (Drusen) aus extrazellulärem Material zwischen dem RPE und der Bruchmembran. Drusen können ein frühes Zeichen einer Makuladegeneration sein und im Verlauf der AMD an Größe zunehmen und konfluieren. Drusen bis zu einer Größe von 63 µm werden als nicht krankheitsrelevante altersabhängige Veränderungen der Netzhaut eingestuft [Ferris et al. 2013]. Im frühen Stadium der AMD können Drusen mit einer Größe zwischen > 63 µm bis ≤ 125 µm auftreten. Wachsen die Drusen auf eine Größe > 125 µm an, liegt ein intermediäres Stadium der AMD vor. Große Drusen erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer geografischen Atrophie sowie für die Entwicklung einer nAMD mit makulärer Neovaskularisation MNV, die die Stadien der späten AMD darstellen [Klein et al. 2008].

Die geografische Atrophie ist durch einen Verlust von Photorezeptorzellen, RPE-Zellen und Choriocapillaris gekennzeichnet. Es lassen sich verschiedene Entwicklungsstadien einer Atrophie unterscheiden, die sich mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) abbilden lassen und anhand derer sich die Progression der Erkrankung beurteilen lässt. Die hierfür verwendete Nomenklatur orientiert sich an den betroffenen Netzhautarealen und dem Ausmaß der Atrophiezeichen [Guymer et al. 2020]. Die *Nascent Geographic Atrophy* (NGA) stellt eine Vorstufe der Atrophie dar. Bei der *incomplete RPE and Outer Retinal Atrophy* (iRORA) und der *incomplete Outer Retinal Atrophy* (iORA) sind jeweils Teile des RPE bzw. der äußeren Retinaschichten betroffen. Liegt eine *complete Outer Retinal Atrophy* (cORA) vor, weisen die gesamten äußeren Netzhautareale und bei der *complete RPE and Outer Retinal Atrophy* (cRORA) zusätzlich das gesamte RPE Atrophieanzeichen auf.

Weitere degenerative Anzeichen im Zusammenhang mit einer nAMD können *Outer Retinal Tubulations* (ORT) sein. Dabei handelt es sich um strukturelle Veränderungen der Netzhaut, bei denen sich die Photorezeptorzellen kreis- oder röhrenförmig anordnen. Im *Spectral-Domain-OCT* sind sie als Invaginationen der äußeren Netzhautschichten erkennbar und ähneln optisch Einschlüssen von Flüssigkeit [Lee et al. 2014,

Preti et al. 2018]. Es ist daher wichtig, ORT von Flüssigkeitsansammlungen zu differenzieren, um eine unnötige Behandlung zu vermeiden.

Bei der nAMD kommt es zum Einwachsen neuer Gefäße aus der Choriocapillaris oder der Netzhaut in den sub-RPE oder subretinalen Raum. Aus diesen Gefäßen kann es zu Flüssigkeitsaustritten kommen, wodurch das Stadium der exsudativen nAMD entsteht, bei dem ein hohes Risiko eines progredienten Sehverlusts besteht. Hierbei spielt der VEGF eine Schlüsselrolle [Campochiaro 2015]. Die vermehrte Bildung von VEGF induziert die Bildung neuer Gefäße. Aufgrund der durch VEGF zusätzlich bewirkten vermehrten Permeabilität der Wände dieser MNV-Gefäße kommt es zu einem Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe, weshalb man von einer exsudativen nAMD spricht. Nach der Lokalisation der Flüssigkeitsansammlungen werden intraretinale Flüssigkeit (IRF), subretinale Flüssigkeit (SRF) und Flüssigkeit unter dem RPE (Sub-RPE-Flüssigkeit) unterschieden (Abbildung 1).

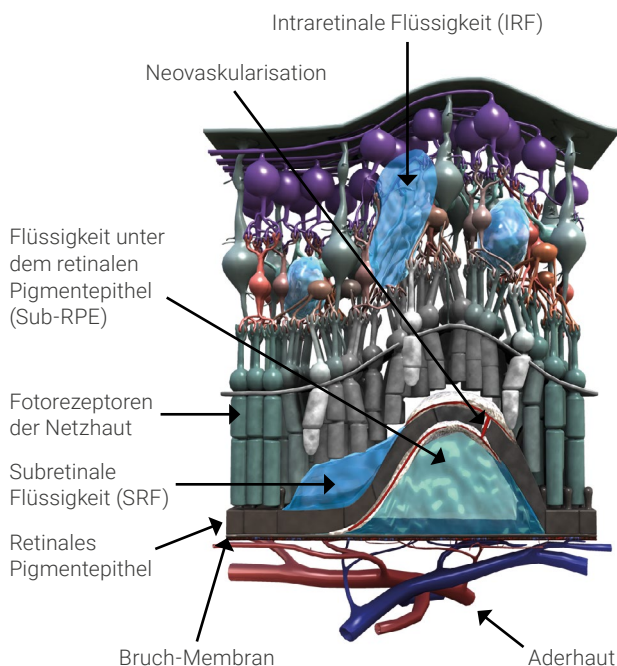


Abbildung 1: Typische Arten von Flüssigkeitsansammlungen und neovaskuläre Veränderungen in und unterhalb der Netzhaut bei nAMD-Patient*innen. nAMD: neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration.

Die Lokalisation der Flüssigkeitskompartimente und der Gefäßproliferationen in der Netzhaut und Aderhaut lassen sich mittlerweile mittels moderner Bildgebung, inklusive Fluoreszenzangiographie (FLA), OCT und OCT-Angiographie (OCTA), präzise abbilden. Die künstliche-Intelligenz-(KI)-basierte Quantifizierung der Flüssigkeitskompartimente erlaubt die genaue Bestimmung der Lokalisation und des Flüssigkeitsvolumens. Die Ergebnisse der auf *Deep Learning* basierenden Analyseprogramme sind der manuellen Auswertung durch Expert*innen gleichzusetzen und ein hilfreiches Werkzeug bei der Diagnosestellung und für das Monitoring im Therapieverlauf [Schmidt-Erfurth et al. 2022].

Die verbesserte Darstellung der Gefäße hat auch zu einer neuen Klassifizierung der Gefäßveränderungen auf Basis ihrer Lokalisation geführt [Spaide et al. 2020]. Unter dem Begriff der makulären Neovaskularisation werden nun verschiedene Arten von Gefäßveränderungen, die bei der nAMD auftreten, zusammengefasst (siehe Tabelle 1, Seite 4) [DOG/RG/BVA 2022, Spaide et al. 2020]. Man unterscheidet insgesamt drei Haupttypen (Abbildung 2). Gefäßproliferationen vom Typ 1 sind unterhalb des RPE lokalisiert und gehen von der Choriocapillaris aus. Sie entsprechen der vormals als okkulte CNV bezeichneten MNV. Die polypoidale chorioidale

Vaskulopathie (PCV) wird nun als Subtyp einer Typ-1-MNV (aneurysmale Typ-1-MNV) klassifiziert. Gefäßproliferationen vom Typ 2 liegen oberhalb des RPE und haben ihren Ursprung ebenfalls in der Choriocapillaris. Sie entsprechen der vormals als klassisch bezeichneten CNV. Die RAP werden nun als Typ-3-MNV bezeichnet. Sie haben ihren Ursprung im tiefen Kapillarplexus der inneren Netzhaut.

Mittels Quantifizierung von nAMD-Biomarkern (IRF, SRF, *Pigment Epithelial Detachments* [PED], hyperreflektiven Foci [HRF] und Retinadicke) basierend auf der *Deep-Learning*-Methode lassen sich die verschiedenen MNV-Typen inzwischen noch besser charakterisieren [Haj Najeeb et al. 2022].

Weiterhin ist subretinales hyperreflektierendes Material (SHRM), das außerhalb der neurosensorischen Netzhaut und innerhalb des RPE im OCT sichtbar ist, ein morphologisches Merkmal, das auf eine nAMD hinweisen kann. SHRM kann u. a. aus neovaskulärem Gewebe, Blutungen, Exsudaten, fibrotischen Anteilen oder retikulären Pseudodrusen bestehen [Willoughby et al. 2015]. Es ist ein Prädiktor für Sehverschlechterung und Makulaatrophie bei AMD [Abdelfattah et al. 2017, Alex et al. 2021, Kawashima et al. 2017, Yu et al. 2023].

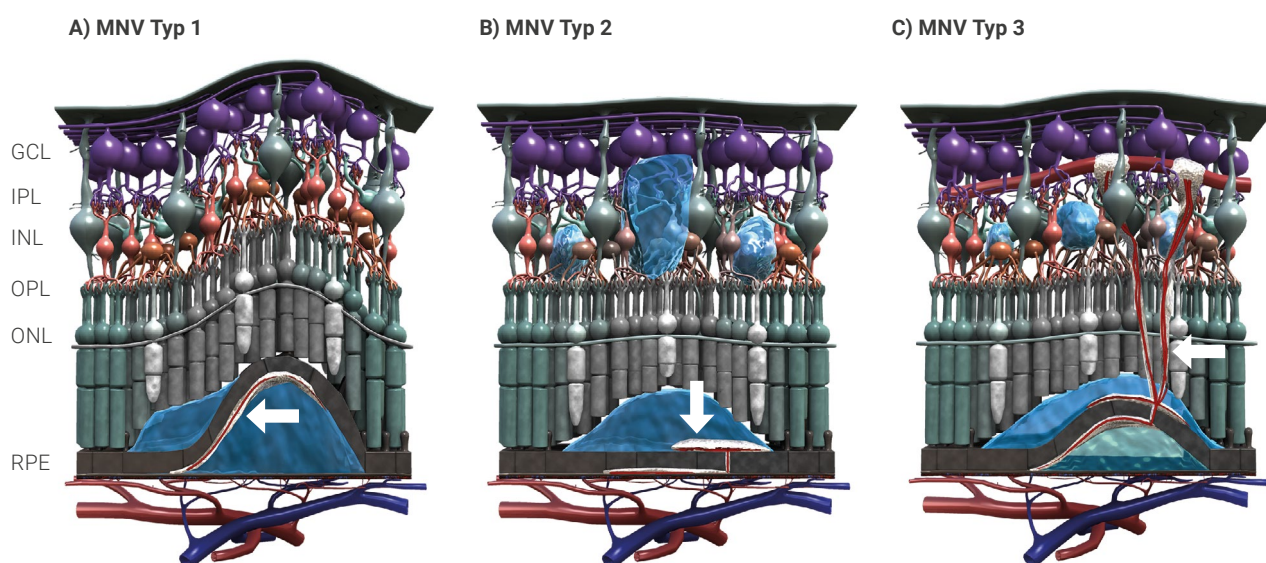


Abbildung 2: Schematische Darstellung von Typ-1-, Typ-2- und Typ-3-MNV. A) Bei Typ-1-MNV wachsen die Gefäße ausgehend von der Choriocapillaris in den Sub-RPE-Raum ein. B) Typ-2-MNV ist durch die Proliferation neuer Gefäße aus der Aderhaut in den subretinalen Raum gekennzeichnet. C) Bei Typ-3-MNV kommt es zu einem Einwachsen von Gefäßen aus dem retinalen Gefäßplexus in Richtung äußere Netzhaut. GCL: Ganglienzellschicht; INL: innere Körnerschicht; IPL: innere plexiforme Schicht; MNV: makuläre Neovaskularisation; ONL: äußere Körnerschicht; OPL: äußere plexiforme Schicht; RPE: retinales Pigmentepithel.

Tabelle 1: Bisherige und neue Klassifikation der makulären Neovaskularisation; [DOG/RG/BVA 2022, Spaide et al. 2020].

Bisherige Nomenklatur	CONAN-Nomenklatur
Okkulte CNV	Typ-1-MNV
PCV	PCV-Typ-1-MNV oder aneurysmale Typ-1-MNV
Klassische CNV	Typ-2-MNV
RAP	Typ-3-MNV

CNV: chorioidale Neovaskularisation; MNV; makuläre Neovaskularisation; PCV: polypoidale chorioidale Vaskulopathie; RAP: retinale angiomatöse Proliferationen.

3 THERAPIEOPTIONEN BEI nAMD

3.1 ANTI-VEGF-INHIBITOREN

Die Blockierung des VEGF-Signalweges stellt einen wirksamen Therapieansatz bei der nAMD dar und die intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) von VEGF-Inhibitoren gilt inzwischen als Therapiestandard zur Behandlung der Erkrankung [Pożarowska und Pożarowski 2016]. Aktuell sind die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab für die nAMD-Therapie zugelassen. Darüber hinaus wird *off-label* Bevacizumab eingesetzt. Mittlerweile haben auch einige Biosimilars von Ranibizumab die Zulassung erhalten [Holz et al. 2022, Woo et al. 2021]. Biosimilars von Aflibercept und Bevacizumab befinden sich in klinischer Prüfung [Hariprasad et al. 2022]. In Studien wurde bislang keine Überlegenheit eines der genannten Wirkstoffe nachgewiesen. Aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns mit zum Teil unterschiedlichen Injektionsintervallen und Wiederbehandlungskriterien ist kein direkter Vergleich der VEGF-Inhibitoren möglich. Nach aktuellem Stand kann jedoch von einer vergleichbaren Wirksamkeit ausgegangen werden und ein Wechsel zwischen den Medikamenten ist grundsätzlich möglich, z. B. wenn trotz konsequenter Therapie keine Verbesserung erreicht wird oder eine Verschlechterung eintritt. Auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse

können bei VEGF-Inhibitoren der zweiten Generation (Brolucizumab und Faricimab) größere Injektionsintervalle gewählt werden [DOG/RG/BVA 2022]. Ob eine Verlängerung des Injektionsintervalls möglich ist, hängt auch vom individuellen Ansprechen der Patient*innen ab.

3.2 DIAGNOSTIK UND THERAPIEÜBERWACHUNG

Voraussetzung für die Anwendung der Anti-VEGF-Therapie ist eine sorgfältige Diagnostik unter Einsatz moderner bildgebender Verfahren. Sie dient der präzisen Erfassung des morphologischen und funktionellen Zustands der Augen. Gemäß Empfehlung der ophthalmologischen Fachgesellschaften umfasst die Diagnostik eine gründliche augenärztliche Untersuchung mit Visusbestimmung, eine Funduskopie in Mydriasis, die Untersuchung der Makula mittels OCT sowie bei der Erstindikationsstellung zusätzlich eine Fluoreszein-Angiographie, mit der sich Gefäßleckagen erfassen lassen [DOG/RG/BVA 2022]. Mit den genannten Methoden lassen sich Anzeichen einer aktiven MNV zuverlässig und frühzeitig erkennen. Sie sollten daher auch fester Bestandteil der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen sein [DOG/RG/BVA 2022].

3.3 AUSWAHL DER BEHANDLUNGSSTRATEGIE

Die besten Visus-Ergebnisse zeigten in Therapiestudien intensive IVOM-Applikationen. Eine Überbehandlung sollte jedoch aufgrund eines dadurch erhöhten Endophthalmitis-Risikos vermieden werden. Außerdem sollte die Belastung für die Patient*innen möglichst gering gehalten werden. Entscheidend für den Therapieerfolg sind die konsequente Durchführung von Kontrolluntersuchungen und die rechtzeitige Weiterbehandlung bei Anzeichen von Krankheitsaktivität.

Therapieablauf nach Stellungnahme

Die Stellungnahme empfiehlt für die Initialtherapie (Aufdosierungsphase) drei IVOM in vierwöchigem Abstand. Für Brolucizumab können alternativ die ersten zwei Dosen im Abstand von sechs Wochen verabreicht werden und eine dritte Dosis in Woche 12 basierend auf der Krankheitsaktivität (bestimmt anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter). Eine Ausnahme stellt auch Faricimab dar, hier können initial auch vier Injektionen verabreicht werden.

Vier Wochen nach der initialen Therapie sollte eine Befundkontrolle erfolgen, um die Wirksamkeit der Behandlung zu beurteilen. Diese umfasst mindestens eine Visus-Bestimmung sowie die Durchführung einer OCT und einer Funduskopie. In Abhängigkeit vom Befund wird anschließend die weitere Behandlungsstrategie festgelegt, für die drei unterschiedliche Vorgehensweisen üblich sind.

MÖGLICHKEIT 1: PRO-RE-NATA-(PRN)-SCHEMA

Die Weiterbehandlung richtet sich bei dieser Variante nach der Läsionsaktivität, die bei der Befundkontrolle festgestellt wurde. Sofern weiterhin eine aktive MNV vorliegt, werden bei diesem Schema eine weitere IVOM (CATT-Schema, Abbildung 3A, Seite 6) bzw. drei weitere IVOM im Abstand von vier Wochen vorgenommen (IVAN-Schema, Abbildung 3B, Seite 6) [Evans et al. 2020]. Wenn mehr als sechs Monate nach Abschluss einer Behandlungsserie keine Aktivität beobachtet wird, können die Kontrollintervalle auf bis zu drei Monate verlängert werden [DOG/RG/BVA 2022].

MÖGLICHKEIT 2: TREAT & EXTEND (T&E)

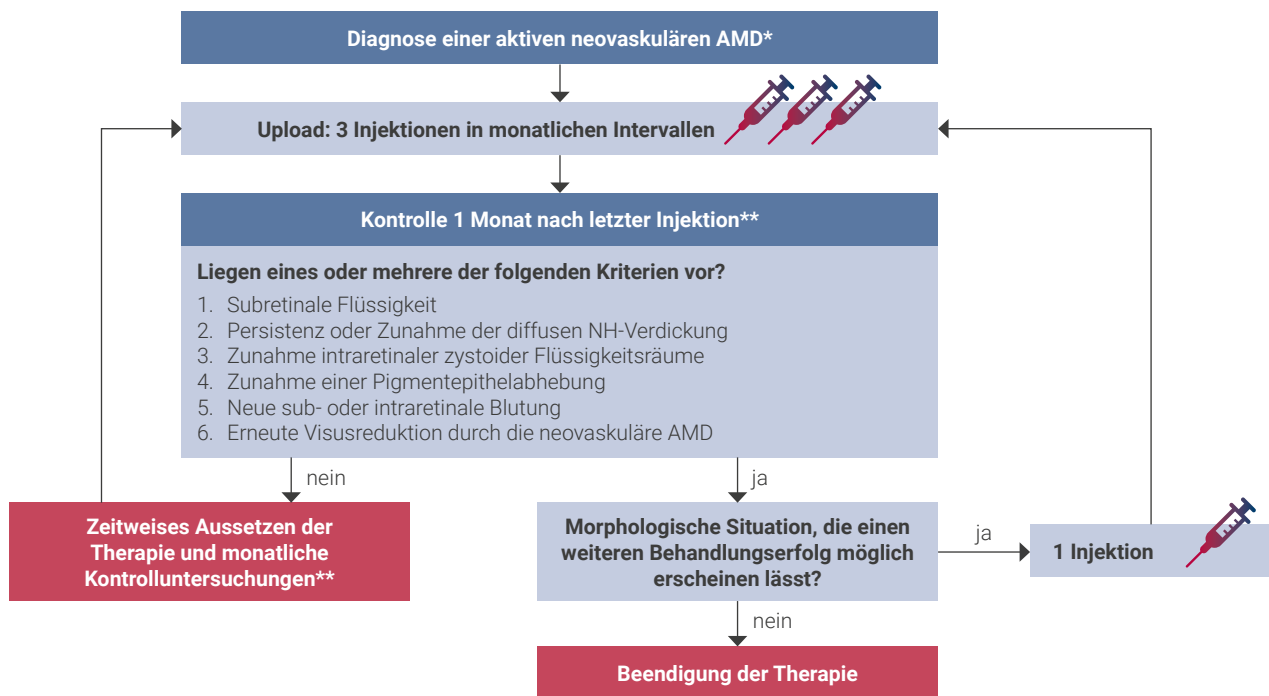
Beim T&E-Schema wird die Größe des Behandlungsintervalls (sofern eine Weiterbehandlung indiziert ist) an die Krankheitsaktivität angepasst (Abbildung 3C, Seite 7). Bei jedem Kontrolltermin wird auch eine IVOM durchgeführt (Kontroll- und Behandlungsintervall stimmen überein). Wenn beim Kontrolltermin keine Krankheitsaktivität vorliegt, wird das folgende Kontroll- und Behandlungs-Intervall je nach Medikament um zwei bis vier Wochen verlängert. Bei persistierender oder erneuter Aktivität wird das Behandlungsintervall hingegen um zwei bis vier Wochen verkürzt. Zu beachten ist hierbei, dass bei Brolucizumab und Faricimab in der Erhaltungsphase ein Intervall von acht Wochen, bei den anderen VEGF-Inhibitoren ein Intervall von vier Wochen nicht unterschritten werden sollte. Wenn innerhalb von 12 Monaten unter Therapie keine Krankheitsaktivität mehr nachweisbar ist, kann die Behandlung pausiert werden. Es sollten jedoch weiterhin alle drei Monate Kontrollen durchgeführt werden, um bei einer erneuten Aktivität die Therapie rechtzeitig wieder aufnehmen zu können [DOG/RG/BVA 2022].

MÖGLICHKEIT 3: MONATLICHE, ZWEI-, DREI- ODER VIERMONATLICHE THERAPIE

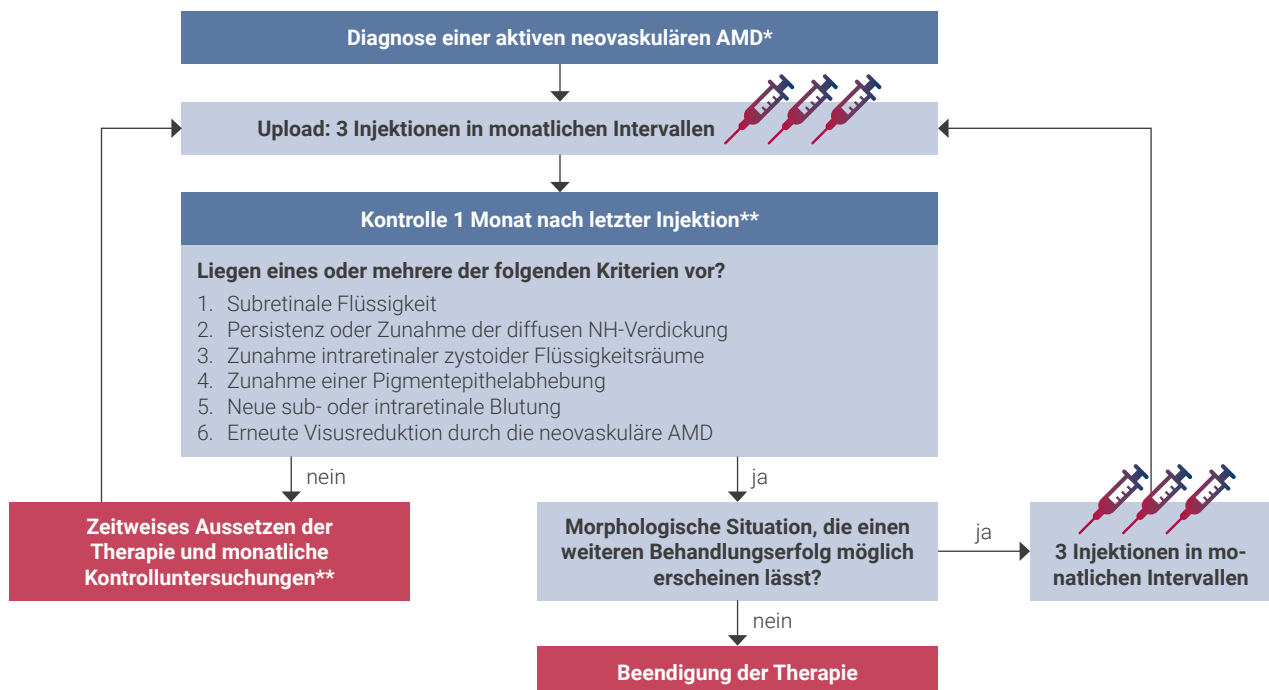
Die Weiterbehandlung nach der Initialtherapie erfolgt bei dieser Variante in regelmäßigen Abständen unabhängig von der Krankheitsaktivität. Dadurch besteht die Gefahr einer Über- oder Unterbehandlung der Patient*innen. Kontrollen sollten regelmäßig und ggf. in kürzeren Abständen durchgeführt werden, um Patient*innen zu identifizieren, für die sich längere Behandlungsabstände eignen, mit der Option, die Intervalle wieder zu verkürzen.

Bislang gibt es noch keine eindeutigen Belege, welche der Varianten vorzuziehen ist. Weniger IVOM in größeren Abständen stellen im klinischen Alltag eine geringere Belastung für die Patient*innen dar und gehen mit einem geringeren Endophthalmitisrisiko einher. Jedoch sollte keinesfalls eine Unterbehandlung erfolgen, da eine rezidierte Krankheitsaktivität zu einem irreversiblen Visusverlust führen kann.

A) CATT-SCHEMA



B) IVAN-SCHEMA

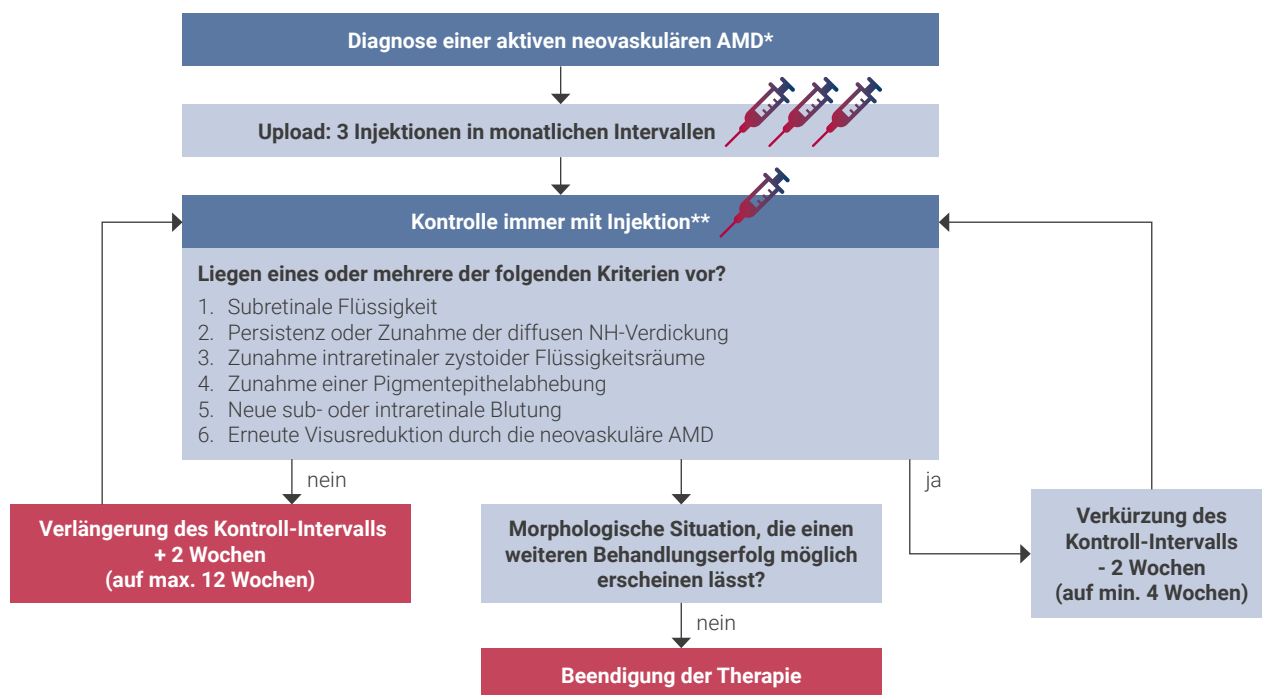


* Diagnose basiert auf: Funduskopie; Fluoreszin-Angiographie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makula; BCVA; beim Vorliegen einer Läsionsaktivität mit okk. CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression oder jede Art von klassischer CNV kurzfristiger Behandlungsbeginn

** Monatliche Untersuchung in ersten 6 Monaten mit: Funduskopie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makularegion; BCVA; Fluoreszin-Angiographie, wenn Funduskopie oder SD-OCT Krankheitsverlauf nicht erklären

Abbildung 3: PRN-Schemata (A CATT-Schema und B IVAN-Schema) für die Injektion von VEGF-Inhibitoren; modifiziert nach [BVA/DOG/RG 2014]. AMD: Altersbedingte Makuladegeneration; BCVA: Best Corrected Visual Acuity; CNV: Chorioidale Neovaskularisationen; PRN: Pro re nata; SD-OCT: Spektrale optische Kohärenztomographie; T&E: Treat & Extend; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

C) TREAT & EXTEND



* Diagnose basiert auf: Funduskopie; Fluoreszin-Angiographie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makula; BCVA; beim Vorliegen einer Läsionsaktivität mit okk. CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression oder jede Art von klassischer CNV kurzfristiger Behandlungsbeginn

** Monatliche Untersuchung in ersten 6 Monaten mit: Funduskopie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makularegion; BCVA; Fluoreszin-Angiographie, wenn Funduskopie oder SD-OCT Krankheitsverlauf nicht erklären

Abbildung 3 (fortgesetzt): T&E-Schema (C) für die Injektion von VEGF-Inhibitoren; modifiziert nach [BVA/DOG/RG 2014]. AMD: Altersbedingte Makuladegeneration; BCVA: Best Corrected Visual Acuity; CNV: Chorioidale Neovaskularisationen; PRN: *Pro re nata*; SD-OCT: Spektrale optische Kohärenztomographie; T&E: *Treat & Extend*; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

3.4 KRITERIEN FÜR EINE (WEITER-) BEHANDLUNG

Die aktuellen Kriterien für eine Weiterbehandlung nach der Initialtherapie bzw. die Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Therapiepause basieren auf den bisherigen Erkenntnissen aus Studien bzgl. Zusammenhängen zwischen morphologischen Veränderungen und deren funktionellen Auswirkungen. Nach der Initialtherapie und im Krankheitsverlauf sollten jeweils ausführliche Kontrolluntersuchungen unter Verwendung moderner bildgebender Verfahren (siehe Abschnitt 3.2) durchgeführt werden, bevor über das weitere Therapievorgehen entschieden wird. Ob eine weiterführende Therapie bzw. die Wiederaufnahme einer Behandlung mit VEGF-Inhibitoren angezeigt ist, richtet sich nach der vorhandenen Krankheitsaktivität, basierend auf den unten genannten morphologischen Kriterien. Eine

Weiterbehandlung mit VEGF-Inhibitoren sollte gemäß der Stellungnahme der ophthalmologischen Gesellschaften [DOG/RG/BVA 2022] erfolgen bei:

- Präsenz von subretinaler Flüssigkeit nach der Initialtherapie → Weiterbehandlung bis zur maximal erreichbaren Abnahme (Evaluation mittels OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme von subretinaler Flüssigkeit (Evaluation mittels OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung (Evaluation mittels OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume (Evaluation mittels OCT)
- Neuauftreten oder Zunahme subpigmentepithelialer Flüssigkeitsansammlung (Evaluation mittels OCT)
- Weitere Minderung des bestkorrigierten Visus, die nicht durch Atrophie oder Vernarbung verursacht ist
- Zunahme von oder neu aufgetretene sub- oder intraretinale Blutungen

3.5 ANTI-VEGF-THERAPIE IN DER PRAXIS

Die Verfügbarkeit von Daten zur Langzeitanwendung der Anti-VEGF-Therapie bei nAMD-Patient*innen ist insgesamt noch sehr begrenzt. Dabei bleiben die Ergebnisse meist hinter denen aus klinischen Studien zur Anti-VEGF-Therapie zurück. Die Auswertungen von *Real-World*-Daten zeigen in der Regel eine anfängliche Verbesserung, gefolgt von einer deutlichen Visusverschlechterung innerhalb weniger Jahre (Abbildung 4) [Finger et al. 2013, Holz et al. 2015, Wolf und Kampik 2014].

Die Erfahrung zeigt, dass bei der Umsetzung der Behandlungsschemata in der Praxis immer wieder Schwierigkeiten auftreten [Angermann et al. 2022, Heimes et al. 2016]. So besteht häufig eine mangelnde Adhärenz der Patient*innen und Kontrolltermine werden nicht wahrgenommen, was faktisch einem Therapieabbruch entspricht [Finger et al. 2013, Holz et al. 2015, Wolf und Kampik 2014].

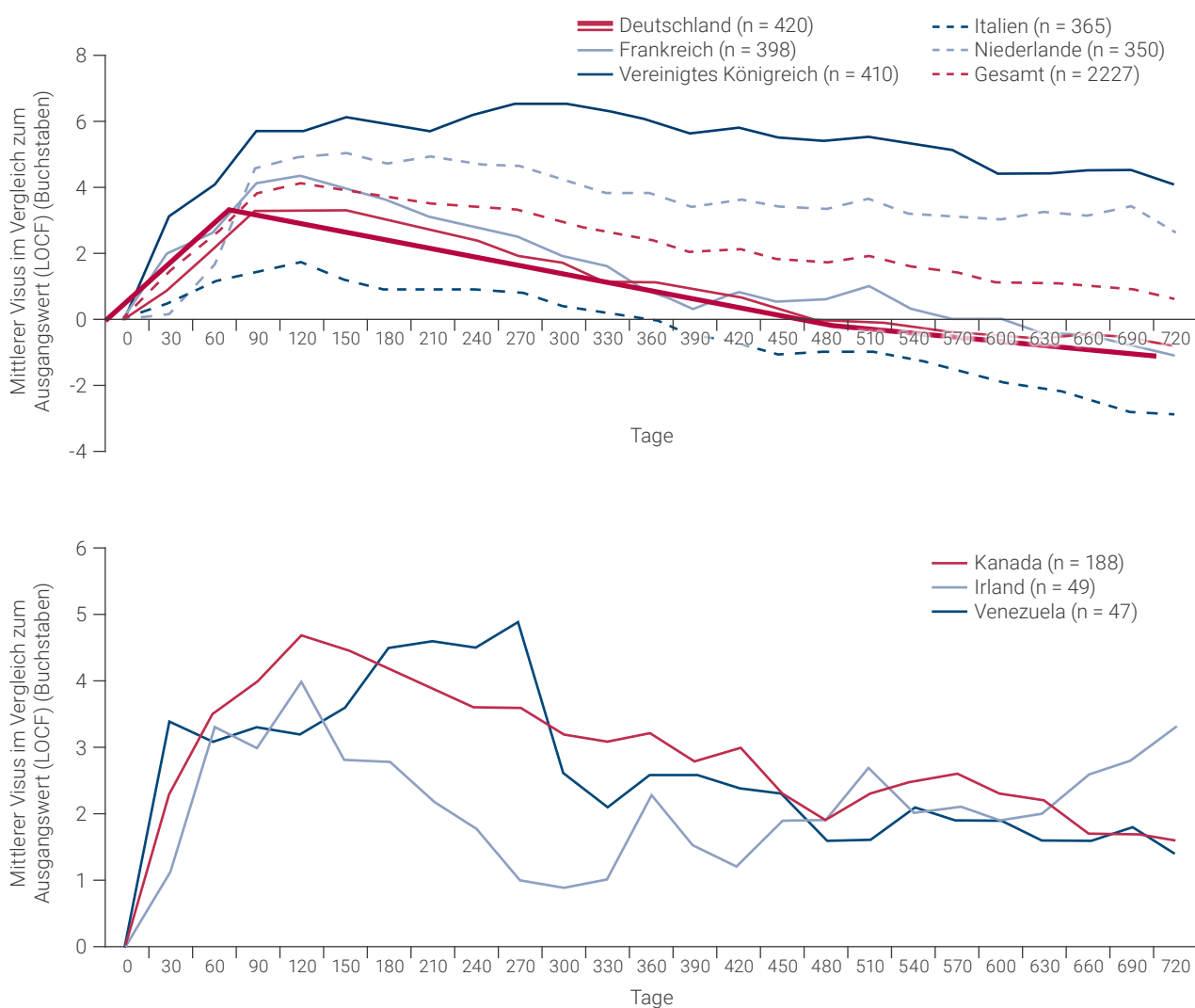


Abbildung 4: Entwicklung des Visus von nAMD-Patient*innen, die eine Anti-VEGF-Therapie erhielten im Ländervergleich unter Real-World-Bedingungen. In allen Ländern kam es anfänglich zu einer Visusverbesserung, nachfolgend verschlechterte sich der Visus wieder, wobei der Rückgang in den verschiedenen Ländern unterschiedlich stark ausgeprägt war. In Deutschland erreichten die Visuswerte nach etwa 1 1/2 Jahren wieder den Ausgangswert. Modifiziert nach [Holz et al. 2015]. LOCF: Last Observation Carried Forward; nAMD: neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

Fehlende Persistenz und Adhärenz sind relevante Faktoren für den langfristigen Nutzen der Therapie und sollten bei der Intensität der Behandlung Berücksichtigung finden, da beide Faktoren mit dem Risiko eines irreversiblen Visusverlustes infolge einer rezidivierenden Krankheitsaktivität einhergehen.

In der aktuellen Stellungnahme zur nAMD-Therapie wurden daher das Patient*innen-Management und die Adhärenz als zentrale Punkte beim Therapiemanagement hervorgehoben [DOG/RG/BVA 2022]. Hierbei ist auch die Einbeziehung der Angehörigen wichtig, da die meist älteren Patient*innen häufig wenig mobil sind und auf die Hilfe ihrer Familie angewiesen sind,

z. B. beim Transport zur Praxis. Um den Patient*innen den Transportweg zu erleichtern, sollten außerdem die Möglichkeiten ortsnahe Kooperationen ausgeschöpft werden und die Thematik aktiv angesprochen werden. Unterstützung bei der Patient*innenaufklärung bieten z. B. die Webseite des AMD-Netzes (www.amd-netz.de), auf der individualisierte Informationsmaterialien verfügbar sind, und die Makula-App des AMD-Netzes (verfügbar im App Store und bei Google Play). Eine gute Möglichkeit zur Überprüfung der Adhärenz durch den*die Ärzt*in bietet die Einführung eines Recall-Systems in der Praxis. Mit diesen Maßnahmen lässt sich die Adhärenz erhöhen und die langfristige Wirksamkeit der Therapien verbessern.

4 ANTI-VEGF-THERAPIE IM LANGZEITVERLAUF

4.1 LÄNGE UND INTENSITÄT DER THERAPIE

Die nAMD ist eine chronisch progrediente Erkrankung, die in der Regel eine langjährige oder sogar lebenslange Therapie erfordert [DOG/RG/BVA 2022]. Eine langfristige Stabilisierung des Zustands tritt lediglich bei ca. 12 % der Patient*innen ein. Bei weiteren 8 % erfolgt ein Therapie-Stopp aufgrund einer hochgradigen Sehhinderung ($\text{Visus} < 0,05$) ohne Aussicht auf Besserung. Bei ca. 80 % der Patient*innen, also der großen Mehrheit der Betroffenen, ist eine intensive Therapie über mehrere Jahre notwendig [Gunnemann et al. 2023]. Prinzipiell lassen sich zwei Therapiephasen unterscheiden, die im Folgenden näher beleuchtet werden.

Unter dem Einfluss der VEGF-Inhibitoren kommt es außerdem zu einem *Remodeling* der neovaskulären Membran [Faatz et al. 2019, Kirkova et al. 2022]. Hierbei tritt offenbar in erster Linie eine Regression des kapillären Randsaums, jedoch keine Hemmung der Arteriogenese auf [Spaide 2015]. Es besteht somit keine Normalisierung des Gefäßsystems. Mittels OCTA lassen sich Veränderungen neovaskulärer Membranen abbilden und detailliert darstellen. Basierend auf der unterschiedlichen Größe und Verzweigung der Gefäße gibt es verschiedene Ansätze, die Membranen zu charakterisieren und zu klassifizieren [Faatz et al. 2022, Kuehlewein et al. 2015, Li et al. 2020, Miere et al. 2015], mit dem Ziel die zu erwartenden Veränderungen zukünftig voraussagen zu können. Bisher ist dies aber nur sehr eingeschränkt möglich.

4.2 AKUTE REMODELING-PHASE

In der initialen akuten Phase der Behandlung (meistens 3 – 6 Monate) steht durch den Anti-Permeabilitätseffekt der Anti-VEGF-Therapie die Resorption der Flüssigkeiten (sub- und intraretinal sowie sub-RPE) im Vordergrund, wodurch bei ca. 30 % der Patient*innen eine Visusverbesserung erzielt werden kann (siehe Abbildung 5, Seite 10 und Abbildung 6, Seite 11).

Allerdings konnte in morphologischen Analysen des initialen hyperreflektierenden Materials (HRM) beobachtet werden, dass unter der Anti-VEGF-Therapie bei Läsionen mit subretinalem HRM entweder eine Resorption (Abbildung 5, Seite 10 rechts) oder aber die Ausbildung einer neuen Membran („*new inner boundary*“) an der Oberfläche des HRM beobachtet werden konnte, wodurch die initiale Typ-2-MNV in eine Typ-1-MNV umgewandelt wurde [Yu et al. 2023].

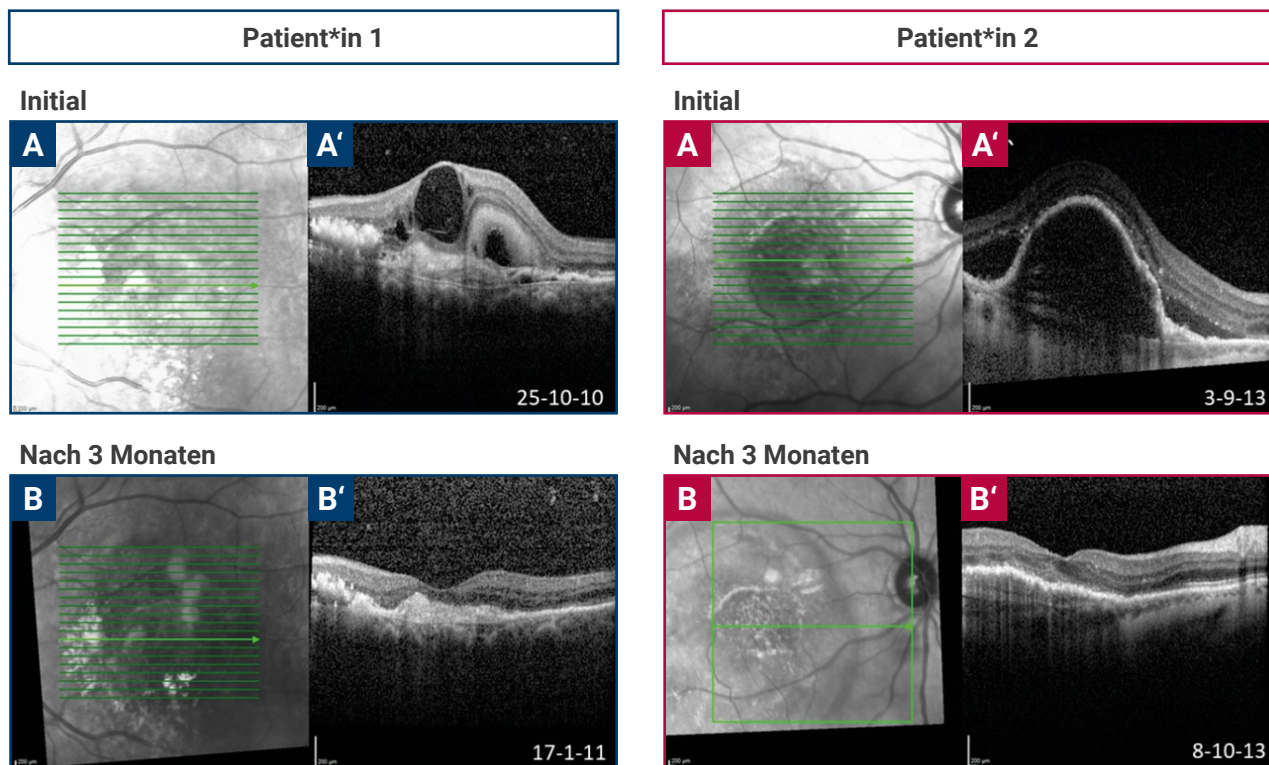


Abbildung 5: Akute *Remodeling*-Phase mit Flüssigkeitsreduktion. Dargestellt sind Aufnahmen mittels *Near-Infrared-Reflectance* (NIR) (A + B) und OCT (A' + B') von zwei Patient*innen unter VEGF-Therapie, sowohl initial als auch nach der *Loading*-Phase (drei Behandlungsmonate). **Patient*in 1:** Initial wurde subretinale Flüssigkeit und eine seriöse RPE-Abhebung im OCT detektiert (A'). Nach 3 Monaten waren sowohl die subretinale Flüssigkeit als auch die RPE-Abhebung resorbiert (B'). **Patient*in 2:** Im OCT wurden initial (A') eine intraretinale Zyste, subretinales HRM und MNV detektiert. Nach 3 Monaten war die intraretinale Zyste und das subretinale HRM resorbiert (B'). HRM: hyperreflektives Material; MNV: makuläre Neovaskularisation; OCT: optische Kohärenztomographie; RPE: retinales Pigmentepithel, VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*. Bildrechte: Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff.

KURZ GEFASST

- Die nAMD ist eine chronische Erkrankung.
- Zur Begrenzung der Exsudation ist eine langjährige intensive Therapie notwendig.
- Die verfügbaren Medikamente aus der Gruppe der VEGF-Inhibitoren werden als ähnlich effektiv beurteilt.
- In der akuten Phase kann durch die Reduktion der Flüssigkeit bei den meisten Patient*innen eine Visusverbesserung erzielt werden.
- In der chronischen Phase steht der Visuserhalt im Fokus. Eine Visusstabilisierung ist mit einer Anti-VEGF-Therapie langfristig über mehrere Jahre möglich. Voraussetzung sind regelmäßige Kontrollen und eine rechtzeitige Weiterbehandlung bei Krankheitsaktivität.
- Im Krankheitsverlauf besteht häufig auch unter Anti-VEGF-Therapie weiterhin ein kontinuierliches Wachstum der MNV (mit Typ-1-Charakteristika) und es treten Fibrosen und Atrophien (cRORA) auf. Der Einfluss dieser Prozesse auf den Visus ist jedoch nur graduell.
- Voraussetzung für eine langfristig erfolgreiche Therapie ist eine starke Adhärenz der Patient*innen und ein gutes Therapiemanagement.



Wie u. a. Daten der CATT-Studie zeigen, kann in der akuten Phase durch die Anti-VEGF-Therapie ein mittlerer Visusgewinn sowie eine signifikante mittlere

Reduktion der zentralen Fovea-Dicke (CFT) erreicht werden (Abbildung 6 A) [Martin et al. 2012].

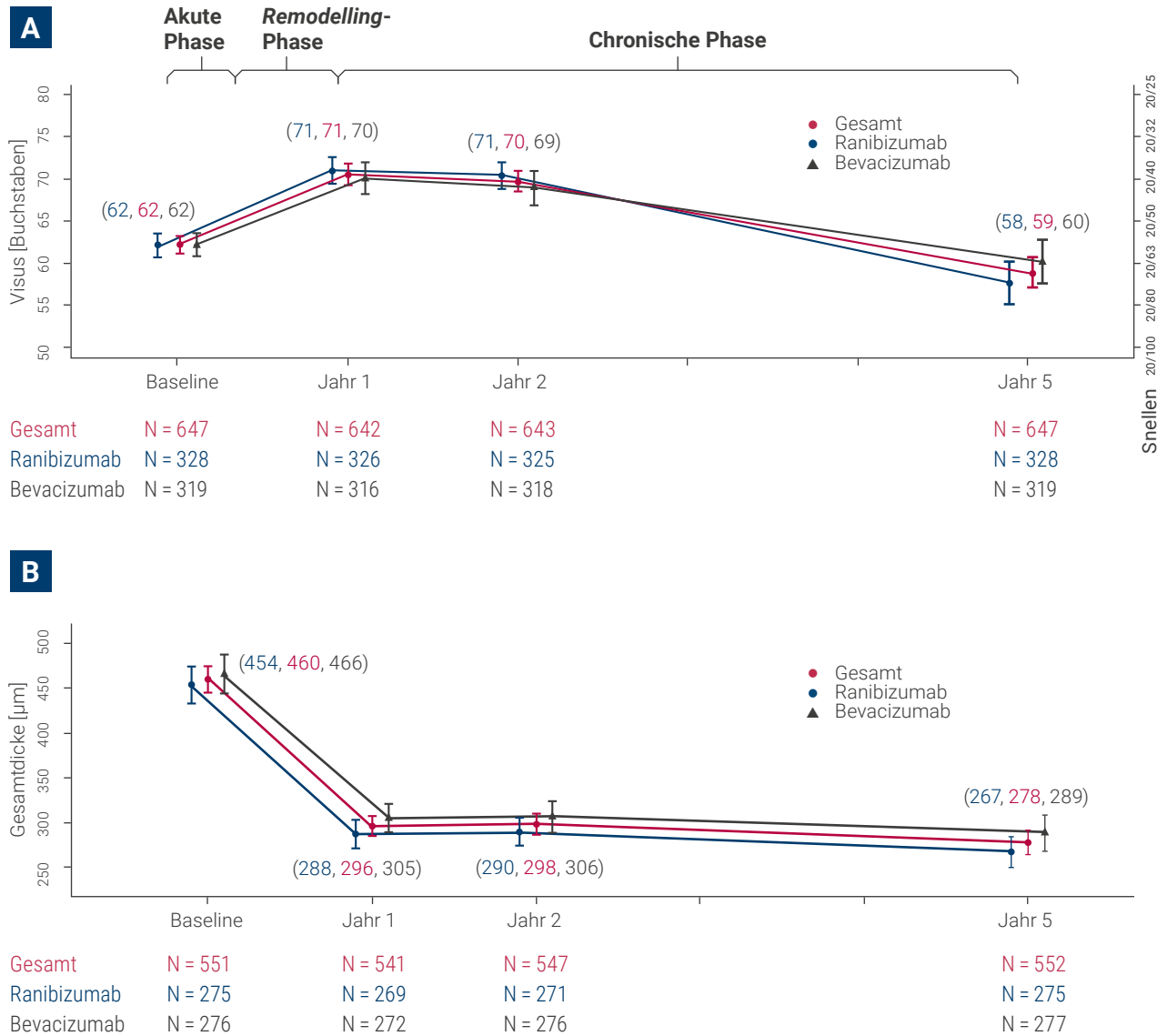


Abbildung 6: Ergebnisse aus der CATT-Studie. A) Durchschnittliche Visusveränderung und B) durchschnittliche Reduktion der Netzhautdicke bei nAMD-Patient*innen unter Ranibizumab bzw. Bevacizumab bis Jahr 5; modifiziert nach [Maguire et al. 2016]. nAMD: neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration.

4.3 CHRONISCHE PHASE (ERHALTUNGSPHASE)

In der chronischen Phase, die mehrere Jahre bis lebenslang andauern kann, geht es darum, den Visus zu stabilisieren und zu erhalten. Durch die Behandlung mit Anti-VEGF-Inhibitoren können die degenerativen Prozesse nicht vollständig aufgehalten werden. Es erfolgt eine fibrovaskuläre und fibrozelluläre Umwandlung der CNV, wodurch der vaskuläre Anteil abnimmt, während vermehrt fibrotische Anteile der Läsionen erkennbar sind [Curcio et al. 2015, Little et al. 2018, Romano et al. 2023]. Es entstehen Anteile der MNV mit einer fibrösen oder atrophischen Transformation bei weiter „aktivem“ Randsaum [Bachmeier et al. 2023]. Bei einer Follow-up-Auswertung nach fünf Jahren erwies sich die CFT als stabil, der durchschnittliche Visus nahm jedoch nach Studienende (nach zwei Jahren) wieder ab und lag nach fünf Jahren auf dem Ausgangsniveau [Maguire et al. 2016]. Dennoch wiesen 50 % der Patient*innen auch nach fünf Jahren noch einen Visus von 0,5 oder besser auf, während sich der Visus bei 20 % der Betroffenen auf 0,1 oder weniger verschlechtert hatte [Maguire et al. 2016]. Viele Patient*innen profitierten demnach innerhalb der ersten zwei Jahre von der Anti-VEGF-Therapie, aber nicht bei allen Patient*innen konnte eine Stabilisierung über mehrere Jahre erreicht werden. Verantwortlich hierfür sind vermutlich mehrere Faktoren, darunter Unterbehandlung, individuelle Einflussfaktoren und eine trotz Behandlung fortschreitende Ausbildung von cRORA-Arealen in der chronischen

Phase der Erkrankung aufgrund von Prozessen, die nicht durch die VEGF-Inhibition gehemmt werden (Abbildung 7) [Bhisitkul et al. 2015, Spooner et al. 2020].

So wurde in den Follow-up-Auswertungen der CATT-Studie bei den Patient*innen eine Zunahme der Neovaskularisation, Narbenbildung, Atrophie und eine Persistenz von Flüssigkeitsansammlungen innerhalb des Beobachtungszeitraums festgestellt [Jaffe et al. 2019, Maguire et al. 2016]. Jaffe et al. adressierten in ihrer Studiauswertung die funktionellen Ergebnisse in Relation zu den morphologischen Veränderungen [Jaffe et al. 2019]. Untersucht wurden die Augen von 523 Patient*innen mittels OCT. Fünf Jahre nach Behandlungsbeginn waren bei 60 % der Patient*innen intraretinale Flüssigkeit, bei 38 % subretinale Flüssigkeit und bei 36 % sub-RPE-Flüssigkeit nachweisbar. Bei 66 % wurde hyperreflektives Material und bei 21 % ORT detektiert. Mit einer Visusverschlechterung waren insbesondere IRF, aber auch SHRM, eine foveale geografische Atrophie und Fibrosen assoziiert. Weiterhin gingen auch eine zu geringe oder zu große Netzhautdicke, größere Bereiche mit CNV und eine erhöhte Dicke des sub-RPE-Gewebe-Komplexes mit einer Visusverschlechterung einher. Trotz einer erhöhten Anzahl von Augen mit IRF im Beobachtungszeitraum (45 % nach Jahr 1, 50 % nach Jahr 2, 61 % nach Jahr 5) nahm der Anteil der Augen mit reduzierter Netzhautdicke zu, auf 36 % gegenüber 21 % bzw. 22 % in den Jahren 1 und 2. Dies ist wahrscheinlich auf Gewebeverlust aufgrund von Zelltod zurückzuführen.

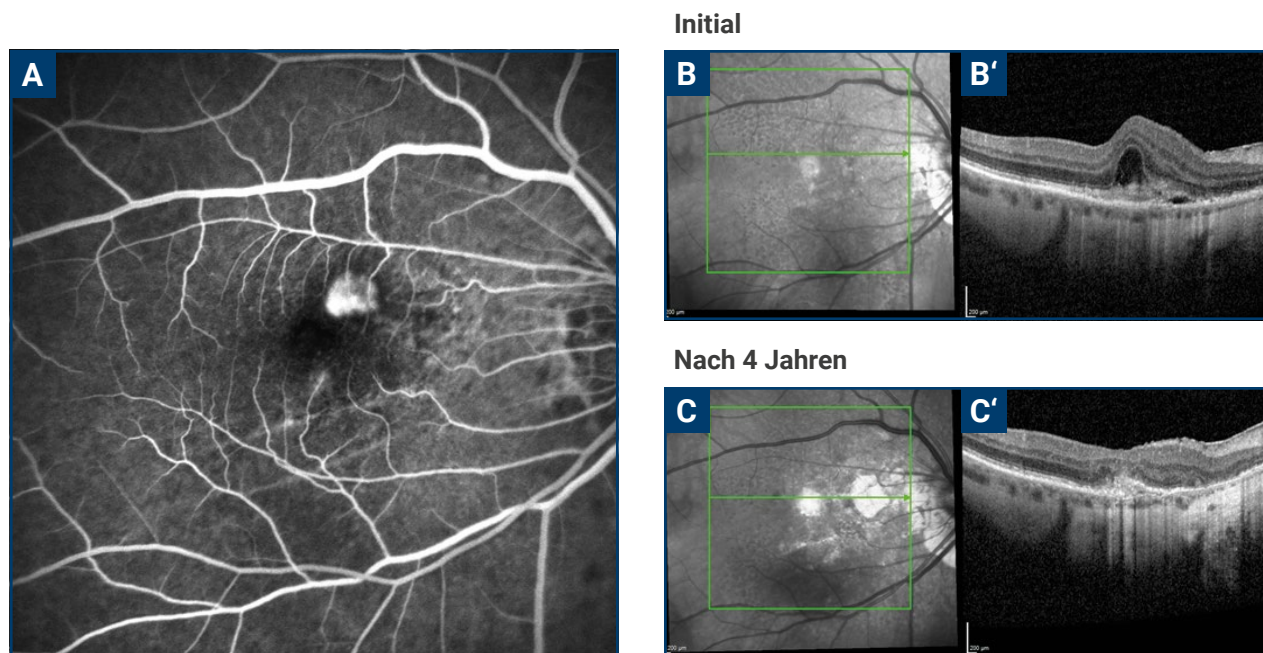


Abbildung 7: Chronische *Remodeling*-Phase bei Typ-2-MNV („klassische“ MNV). A) Typ-2-MNV mit früher Anfärbung in der Fluoreszenzangiographie. B (Near-Infrared-Reflectance (NIR)) und B' (OCT): Zustand initial. C und C': Zustand nach 4-jähriger Anti-VEGF-Therapie (7,6 Injektionen/Jahr) mit Größenzunahme der MNV und cRORA-Ausbildung. cRORA: *complete RPE and Outer Retinal Atrophy*; MNV: makuläre Neovaskularisation; OCT: optische Kohärenztomographie; VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*. Bildrechte: Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff.

5 FAZIT

Die nAMD ist eine chronische Erkrankung, die eine langfristige und intensive Behandlung erfordert. Als Goldstandard für die Behandlung hat sich der Einsatz von VEGF-Inhibitoren etabliert, deren Wirksamkeit durch zahlreiche Studien belegt ist. Die Effektivität der verfügbaren Medikamente ist dabei vergleichbar. Initiales Therapieziel ist in der Regel die schnelle und starke Reduktion von Flüssigkeitsansammlungen im Netzhautgewebe, um eine Visusverbesserung zu erzielen. Nach der akuten Behandlungsphase gilt es, die Exsudation weiterhin zu

hemmen und die Visusfunktion zu erhalten. Ergebnisse aus *Real-World*-Studien zeigen, dass die Ergebnisse in dieser Phase häufig hinter den Erwartungen zurückbleiben. Eine wichtige Stellschraube, um die Therapieergebnisse zu verbessern, ist die Stärkung der Adhärenz der Patient*innen. Eine Unterbehandlung erhöht maßgeblich das Risiko für irreversiblen Visusverlust aufgrund rezidivierender Krankheitsaktivität. Die regelmäßige Wahrnehmung von Kontroll- und Injektionsterminen ist daher Voraussetzung für einen anhaltenden Therapieerfolg.

6 LITERATUR

- Abdelfattah NS**, Al-Sheikh M, Pitetta S, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration with monthly versus treat-and-extend ranibizumab: findings from the TREX-AMD Trial. *Ophthalmology* 2017;124(2):215 – 23
- Alex D**, Giridhar A, Gopalakrishnan M, et al. Subretinal hyperreflective material morphology in neovascular age-related macular degeneration: a case control study. *Indian J Ophthalmol* 2021;69(7):1862 – 6
- Angermann R**, Franchi A, Frede K, et al. Long-term persistence with aflibercept therapy among treatment-naïve patients with exudative age-related macular degeneration in a universal health care system: a retrospective study. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):372
- Bachmeier I**, Armendariz BG, Yu S, et al. Fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: a review of definitions based on clinical imaging. *Surv Ophthalmol* 2023; 10.1016/j.survophthal.2023.03.004
- Bhisitkul RB**, Mendes TS, Rofagha S, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol* 2015;159(5):915 – 24.e2
- BVA**. 2023. <https://www.augeninfo.de/offen/index.php?themenseite=AMD>. Abgerufen am 04.05.2023
- BVA/DOG/RG**. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration:therapeutische Strategien, Stand November 2014. Abgerufen am 07.08.2023
- Campochiaro PA**. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:67 – 81
- Curcio CA**, Balaratnasingam C, Messinger JD, et al. Correlation of type 1 neovascularization associated with acquired vitelliform lesion in the setting of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;160(5):1024 – 33.e3
- DOG/RG/BVA**. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. 2022. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2022/11/Stellungnahme-Anti-VEGF-Therapie-bei-der-neovaskulaeren-altersabhaengigen-Makuladegeneration_final.pdf. Abgerufen am 11.12.2023
- Evans RN**, Reeves BC, Phillips D, et al. Long-term visual outcomes after release from protocol in patients who participated in the inhibition of VEGF in age-related choroidal neovascularisation (IVAN) trial. *Ophthalmology* 2020;127(9):1191 – 200
- Faatz H**, Farecki ML, Rothaus K, et al. Changes in the OCT angiographic appearance of type 1 and type 2 CNV in exudative AMD during anti-VEGF treatment. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4(1):e000369
- Faatz H**, Rothaus K, Ziegler M, et al. Vascular analysis of type 1, 2, and 3 macular neovascularization in age-related macular degeneration using swept-source optical coherence tomography angiography shows new insights into differences of pathologic vasculature and may lead to a more personalized understanding. *Biomedicine* 2022;10(3)
- Ferris FL**, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120(4):844 – 51
- Finger RP**, Wiedemann P, Blumhagen F, et al. Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study – a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol* 2013;91(6):540 – 6
- Gunnemann ML**, Ziegler M, Book M, et al. Ist die exsudative neovaskuläre AMD eine chronische Erkrankung? Analyse von Langzeitverläufen unter einer Anti-VEGF-Therapie. Zum Review eingereicht. 2023
- Guymer RH**, Rosenfeld PJ, Curcio CA, et al. Incomplete retinal pigment epithelial and outer retinal atrophy in age-related macular degeneration: classification of atrophy meeting report 4. *Ophthalmology* 2020;127(3):394 – 409
- Haj Najeeb B**, Gerendas B, Bogunović H, et al. The RAP study, Report 6: quantification of exudative biomarkers in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) using deep learning, a type-based comparative analysis. 2022
- Hariprasad SM**, Gale RP, Weng CY, et al. An introduction to biosimilars for the treatment of retinal diseases: a narrative review. *Ophthalmol Ther* 2022;11(3):959 – 82
- Heimes B**, Gunnemann F, Ziegler M, et al. Compliance von Patienten mit altersabhängiger Makuladegeneration unter Anti-VEGF-Therapie. *Ophthalmologie* 2016;113(11):925 – 32
- Holz FG**, Oleksy P, Ricci F, et al. Efficacy and safety of biosimilar FYB201 compared with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2022;129(1):54 – 63
- Holz FG**, Tadayoni R, Beatty S, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015;99(2):220 – 6
- Jaffe GJ**, Ying GS, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2019;126(2):252 – 60
- Kawashima Y**, Hata M, Oishi A, et al. Association of vascular versus avascular subretinal hyperreflective material with aflibercept response in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2017;181:61 – 70
- Kirkova R**, Murgova S, Kirkov V, et al. Personalized approach in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *J Pers Med* 2022;12(9)
- Klein ML**, Ferris FL, 3rd, Armstrong J, et al. Retinal precursors and the development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2008;115(6):1026 – 31
- Kuehlewein L**, Bansal M, Lenis TL, et al. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2015;160(4):739 – 48.e2
- Lee JY**, Folgar FA, Maguire MG, et al. Outer retinal tubulation in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *Ophthalmology* 2014;121(12):2423 – 31
- Li S**, Sun L, Zhao X, et al. Assessing the activity of myopic choroidal neovascularization: comparison between optical coherence tomography angiography and dye angiography. *Retina* 2020;40(9):1757 – 64
- Little K**, Ma JH, Yang N, et al. Myofibroblasts in macular fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration – the potential sources and molecular cues for their recruitment and activation. *EBioMedicine* 2018;38:283 – 91

- Maguire MG**, Martin DF, Ying GS, et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;123(8):1751 – 61
- Martin DF**, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119(7):1388 – 98
- Miere A**, Semoun O, Cohen SY, et al. Optical coherence tomography angiography features of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Retina* 2015;35(11):2275 – 84
- Pożarowska D** und Pożarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol* 2016;41(3):311 – 6
- Preti RC**, Govetto A, Filho RGA, et al. Optical coherence tomography analysis of outer retinal tubulations: sequential evolution and pathophysiological insights. *Retina* 2018;38(8):1518 – 25
- Romano F**, Cozzi E, Airoldi M, et al. Ten-year incidence of fibrosis and risk factors for its development in neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2023; 10.1016/j.ajo.2023.03.033
- Schmidt-Erfurth U**, Reiter GS, Riedl S, et al. AI-based monitoring of retinal fluid in disease activity and under therapy. *Prog Retin Eye Res* 2022;86:100972
- Spaide RF**. Optical coherence tomography angiography signs of vascular abnormalization with antiangiogenic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2015;160(1):6 – 16
- Spaide RF**, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data: consensus on neovascular age-related macular degeneration nomenclature study group. *Ophthalmology* 2020;127(5):616 – 36
- Spooner KL**, Fraser-Bell S, Cozzi M, et al. Macular atrophy incidence and progression in eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with vascular endothelial growth factor inhibitors using a treat-and-extend or a Pro re nata regimen: four-year results of the MANEX study. *Ophthalmology* 2020;127(12):1663 – 73
- Willoughby AS**, Ying GS, Toth CA, et al. Subretinal hyperreflective material in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2015;122(9):1846 – 53.e5
- Wolf A** und Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(4):647 – 55
- Wong WL**, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106 – 16
- Woo SJ**, Veith M, Hamouz J, et al. Efficacy and safety of a proposed ranibizumab biosimilar product vs a reference ranibizumab product for patients with neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2021;139(1):68 – 76
- Yu S**, Bachmeier I, Hernandez-Sanchez J, et al. Hyperreflective material boundary remodeling in neovascular age-related macular degeneration: a post hoc analysis of the AVENUE trial. *Ophthalmol Retina* 2023; 10.1016/j.oret.2023.06.024



<https://cmemedipoint.de/ophthalmologie/namd/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist der Anteil der Betroffenen mit einer altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), bei denen sich eine **neovaskuläre AMD (nAMD)** entwickelt?
 - a) ca. 8 %
 - b) ca. 15 %
 - c) ca. 27 %
 - d) ca. 41 %
 - e) ca. 56 %
2. Welche Aussage zur Pathophysiologie der nAMD ist **falsch**?
 - a) Drusen sind ein Zeichen einer fortgeschrittenen Makuladegeneration; ihre Größe bleibt im Verlauf der AMD in der Regel konstant.
 - b) Große Drusen erhöhen das Risiko für eine geografischen Atrophie sowie für die Entwicklung einer nAMD mit makulärer Neovaskularisation (MNV).
 - c) Die geografische Atrophie ist durch einen Verlust von Photorezeptorzellen, retinalen Pigmentepithel-(RPE-)Zellen und Choriocapillaris gekennzeichnet.
 - d) *Outer Retinal Tubulations* (ORT) sollten von Flüssigkeitsansammlungen differenziert werden, um eine unnötige Behandlung zu vermeiden.
 - e) *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) induziert die Bildung neuer Gefäße und führt zu einem vermehrten Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe.
3. Welches Verfahren wird von den ophthalmologischen Fachgesellschaften **nicht** zur Diagnostik vor Anwendung einer Anti-VEGF-Therapie empfohlen?
 - a) Visusbestimmung
 - b) Funduskopie in Mydriasis
 - c) Untersuchung der Makula mittels OCT
 - d) Fluoreszein-Angiographie bei Erstindikationstellung
 - e) Bestimmung des VEGF-Spiegels im Serum
4. Nach welchem Zeitraum sollte eine Befundkontrolle zur **Beurteilung der Wirksamkeit** der initialen Therapie mit VEGF-Inhibitoren erfolgen?
 - a) Nach einer Woche
 - b) Nach zwei Wochen
 - c) Nach vier Wochen
 - d) Nach zwei Monaten
 - e) Nach sechs Monaten
5. Welche morphologischen Veränderungen sind **kein Kriterium für eine (Weiter-)Behandlung**?
 - a) Präsenz von subretinaler Flüssigkeit nach der Initialtherapie
 - b) Neuauftreten oder Zunahme von subretinaler Flüssigkeit, intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume oder subpigmentepithelialer Flüssigkeitsansammlung
 - c) Neuauftreten oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung
 - d) Stagnation des bestkorrigierten Visus
 - e) Zunahme von oder neu aufgetretene sub- oder intraretinale Blutungen

6. Welche Maßnahmen zur Stärkung der Adhärenz während einer Anti-VEGF-Therapie werden **nicht empfohlen?**

- a) Die Einbeziehung von Angehörigen
- b) Unterstützung beim Transport zur Praxis
- c) Stationäre Behandlungen
- d) Verstärkte Patient*innenaufklärung
- e) Einführung eines Recall-Systems

7. Wie hoch ist der Anteil der Patient*innen, die eine **intensive Anti-VEGF-Therapie über mehrere Jahre benötigen?**

- a) Etwa 5 %
- b) Etwa 23 %
- c) Etwa 39 %
- d) Etwa 67 %
- e) Etwa 80 %

8. Wie hoch ist der Anteil der Patient*innen bei denen in der akuten **Remodeling-Phase eine Visusverbesserung erzielt werden kann?**

- a) Etwa 2 %
- b) Etwa 10 %
- c) Etwa 30 %
- d) Etwa 42 %
- e) Etwa 59 %

9. Welche Aussage zur chronischen Phase (Erhaltungsphase) ist **falsch?**

- a) Ziel der Anti-VEGF-Therapie in der chronischen Phase ist die Verbesserung des Visus.
- b) Durch die Behandlung mit Anti-VEGF-Inhibitoren können die degenerativen Prozesse nicht vollständig aufgehalten werden.
- c) Im Laufe einer Langzeitbehandlung nimmt der vaskuläre Anteil der chorioidalen Neovaskularisation (CNV) ab, während vermehrt fibrotische Anteile der Läsionen erkennbar werden.
- d) Viele Patient*innen profitierten vor allem innerhalb der ersten zwei Jahre von der Anti-VEGF-Therapie.
- e) Eine mangelnde Visusstabilisierung wird auf Unterbehandlung, individuelle Einflussfaktoren und Prozessen, die nicht durch die VEGF-Inhibition gehemmt werden, zurückgeführt.

10. Welcher Visus konnte anhand einer Follow-up-Auswertung **nach fünf Jahren bei etwa 50 % der Patient*innen mindestens nachgewiesen werden?**

- a) 2,0
- b) 1,5
- c) 1,0
- d) 0,5
- e) 0,1

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Daniel Pauleikhoff

AMD-Netz e.V.
Hohenzollernring 74
48145 Münster

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Autorenschaft/Beratung/Vorträge für Bayer, Novartis, Roche, Apellis, Astellas, Heidelberg Engineering

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Barbara Knapp & Christian Adler
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von der Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 16.527 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.