

ANTI-VEGF-THERAPIE ZUM FLÜSSIGKEITSMANAGEMENT BEI NETZHAUTERKRANKUNGEN

Prof. Dr. med. Tim U. Krohne,
Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Köln

VNR: 2760909012101100018 | Gültigkeit: 01.09.2022 – 01.09.2023

1 EINLEITUNG

Netzhauterkrankungen, die mit einer pathologischen Neovaskularisation und/oder Ödembildung im Bereich der Makula einhergehen, sind weltweit die Hauptursache für einen (vermeidbaren) Visusverlust [Lanzetta und Loewenstein 2017]. Zu den häufigsten dieser Erkrankungen zählen die neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (nAMD) sowie mit Diabetes assoziierte Netzhauterkrankungen wie die proliferative diabetische Retinopathie (PDR) und das diabetische Makulaödem (DMÖ). Aufgrund des steigenden Altersdurchschnitts der Bevölkerung und der zunehmenden Prävalenz von Diabetes treten diese Erkrankungen immer häufiger auf [Lanzetta und Loewenstein 2017]. Darüber hinaus spielen pathologische neovaskuläre Prozesse eine Rolle bei der myopen chorioidalen Neovaskularisation (mCNV) [Neelam et al. 2012] und der Frühgeborenenretinopathie (*Retinopathy of Prematurity*, ROP) [Wu und Wu 2018]. Auch retinale Venenverschlüsse (RVV) stellen eine häufige Ursache für einen Sehverlust dar [Jiang und Mieler 2017].

Der *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ist ein Schlüsselfaktor in der Pathogenese dieser Erkrankungen und dessen Hemmung stellt ein geeignetes

therapeutisches Ziel dar [Freund et al. 2015, Jiang und Mieler 2017]. Die intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren gilt u. a. bei der nAMD, dem DMÖ und dem Makulaödem infolge RVV mittlerweile als Standard und etabliert sich auch zunehmend bei anderen neovaskulären Netzhauterkrankungen als bevorzugte bzw. mögliche Therapieoption [Jiang und Mieler 2017, Lanzetta und Loewenstein 2017]. Bislang bleiben die Therapieerfolge in der klinischen Praxis jedoch häufig hinter den Ergebnissen prospektiver klinischer Studien zurück. Neben einer mangelnden Adhärenz der Patienten ist die Wahl des Behandlungsregimes in der Praxis eine Herausforderung, weil teilweise Vergleichsstudien fehlen und das Ansprechen der Patienten auf die Therapie sehr individuell ist. Unterstützung bei der Entscheidung für ein geeignetes Therapievorgehen auf Grundlage der bisher verfügbaren Daten bieten hier u. a. die Leitlinien der entsprechenden Indikationen.

Die vorliegende Fortbildung gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der VEGF-Therapie, erläutert geeignete Behandlungsschemata bei den einzelnen Indikationen und fasst die aktuellen Leitlinienempfehlungen zusammen.

2 PATHOGENESE

Die Netzhaut wird über das retinale und chorioidale Gefäßsystem mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt. Hierbei ist die Transportdistanz deutlich größer als in den meisten anderen Geweben. Für eine gesunde Netzhaut sind außerdem eine intakte Barrierefunktion des an die Retina angeschlossenen retinalen Pigmentepithels (RPE) sowie der retinalen vaskulären Endothelzellen essenziell. Schon kleine Störungen können zu Dysfunktionen führen und Krankheiten verursachen [Campochiaro 2015]. Eine Fehlregulation der retinalen bzw. chorioidalen Neovaskularisation spielt bei zahlreichen Netzhauterkrankungen eine wichtige Rolle in der Pathogenese. Schädigungen der retinalen Gefäße können einerseits zu Gefäßverschlüssen und in Folge zu Ischämien oder andererseits zu erhöhter Gefäßdurchlässigkeit führen, wodurch Flüssigkeit aus den Gefäßen austritt (*Leakage*) und sich im Gewebe ansammelt [Campochiaro 2015, Michl et al. 2020]. Eine schwere retinale Ischämie induziert wiederum Neovaskularisation, wobei Gefäße bis in den Glaskörperraum einwachsen und aufgrund von auftretenden Spannungszuständen eine Netzhautablösung verursachen können. Zu diesen ischämischen Erkrankungen zählen die PDR, RVV sowie die ROP. Die pathologischen Vorgänge hinter diesen Erkrankungen sind bisher nur unzureichend verstanden. Nach bisherigen Erkenntnissen scheint es jedoch u. a. aufgrund einer anhaltenden Hypoxie zu einer Hochregulation des VEGF zu kommen, der eine Schlüsselrolle bei der Gefäßbildung spielt und dessen Expression durch den sauerstoffsensitiven Transkriptionsfaktor *Hypoxia-Inducible Factor-1* (HIF-1) gesteuert wird [Campochiaro 2015].

VEGF ist wichtig für die Bildung und Aufrechterhaltung der Choriocapillaris, die mit dem RPE und den Photorezeptoren ein eng verbundenes System bildet [Marneros et al. 2005, Saint-Geniez et al. 2009]. Zwischen der Kapillarschicht der Chorioidea und dem RPE befindet sich die Bruch-Membran, eine komplexe Struktur aus Extrazelluläre-Matrix-Elementen, die den Transport von Nährstoffen und Flüssigkeit zwischen dem RPE und der Choriocapillaris vermittelt und mechanische Stabilität sowie eine physische Trennung des RPE von der Kapillarschicht gewährleistet. Die Bruch-Membran spielt eine wichtige Rolle für die Polarisierung der

RPE-Zellen und deren Funktion. Im gesunden Zustand sezernieren RPE-Zellen VEGF nur an der basolateralen, an die Choriocapillaris angrenzenden Oberfläche [Campochiaro 2015]. Kommt es zu pathologischen Veränderungen in diesem Bereich, wird dieser Prozess gestört. Eine mögliche Folge sind Ablagerungen zwischen der Bruch-Membran und den RPE-Zellen in Form von sogenannten Drusen, die typischerweise bei Patienten mit AMD auftreten. Große Drusen erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer fortgeschrittenen (neovaskulären) AMD, chorioidaler Neovaskularisation (CNV) und geografischer Atrophie [Klein et al. 2008].

2.1 FLÜSSIGKEITSANSAMMLUNGEN IN UND UNTER DER NETZHAUT

Die der Flüssigkeitsleckage in der Netzhaut zugrunde liegenden Ursachen sind komplex und unterscheiden sich je nach Erkrankung [Michl et al. 2020]. Entsprechend der Lokalisation der Flüssigkeitsansammlungen werden drei Haupttypen unterschieden: intraretinale Flüssigkeit (IRF), subretinale Flüssigkeit (SRF) und Flüssigkeit unter dem RPE (Sub-RPE-Flüssigkeit) (Abbildung 1). IRF ist innerhalb der sensorischen Netzhaut lokalisiert und tritt häufig in Form von zystoiden Einlagerungen auf. Als SRF werden Ansammlungen zwischen dem RPE und der Photorezeptorzellschicht bezeichnet. Sub-RPE-Flüssigkeit bildet sich zwischen RPE und Bruch-Membran, z. B. im Rahmen einer serösen Pigmentepithelabhebung (*Pigment Epithelial Detachment*, PED).

Das wichtigste diagnostische Werkzeug zum Nachweis von Flüssigkeitsansammlungen im Auge ist die optische Kohärenztomographie (OCT). Sie erlaubt eine präzise Bestimmung der Lokalisation und des Flüssigkeitsvolumens durch automatisierte Prozesse [Michl et al. 2020]. Infolge von Flüssigkeitsansammlungen im Bereich der Makula kommt es z. B. bei der nAMD zu einer messbaren Veränderung der Fovea-Dicke. Die Zunahme der zentralen Netzhautdicke kann mittels OCT häufig noch vor dem Auftreten einer Visusverschlechterung detektiert werden [BVA/DOG/RG 2020a]. Zeichen von Krankheitsaktivität lassen sich somit frühzeitig erkennen und gut überwachen.

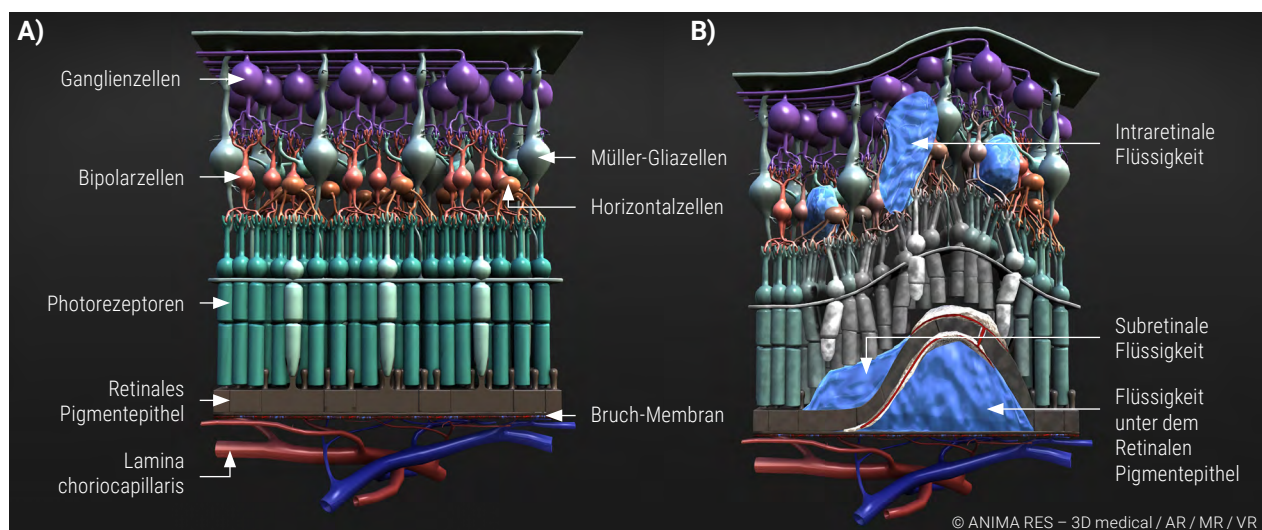


Abbildung 1: A) Aufbau der Retina, B) Typen von Flüssigkeitsansammlungen in und unter der Netzhaut.

IRF und SRF sind wichtige Biomarker für die Diagnose eines Makulaödems, und ihre Präsenz wirkt sich unterschiedlich auf die Prognose bei Netzhauterkrankungen aus. So korreliert das Vorliegen von IRF bei RVV und nAMD mit einer Verschlechterung des Sehvermögens [Bhisitkul et al. 2013, Waldstein et al. 2016]. Für die nAMD konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen von IRF weitaus negativere Auswirkungen auf den Visus hat als SRF [Jaffe et al. 2013, Jaffe et al. 2019, Schmidt-Erfurth und Waldstein 2016]. IRF gilt daher als Hauptmarker für Krankheitsaktivität bei der nAMD [BVA/DOG/RG 2020a]. SRF hat Studien zufolge weniger starke Auswirkungen auf den Visus und kann offenbar in einem gewissen Umfang toleriert werden [Jaffe et al. 2013, Jaffe et al. 2019, Schmidt-Erfurth und Waldstein 2016]. Weniger gut erforscht sind die Auswirkungen von Sub-RPE-Flüssigkeit auf den Visus.

2.2 VEGF ALS THERAPEUTISCHER ANGRIFFSPUNKT

Diverse Studien zeigen, dass VEGF eine zentrale Rolle bei der Entstehung von retinalen und chorioidalen Neovaskularisationen sowie des Makulaödems spielt [Campochiaro 2015]. Durch Blockierung des VEGF-Signalweges kann die pathologische Angiogenese gehemmt werden. VEGF-Inhibitoren stellen somit einen wirkungsvollen Therapieansatz für Erkrankungen dar, bei denen eine Hochregulation von VEGF besteht [Pozarowska und Pozarowski 2016].

Die VEGF-Proteinfamilie umfasst VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D und den *Placental Growth Factor* (PlGF) [Ferrara 2016, Pozarowska und Pozarowski 2016]. Insbesondere VEGF-A spielt eine wichtige Rolle für die Angiogenese. Die Signalübertragung von VEGF-A wird durch die beiden Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 vermittelt und führt zu einer Stimulation von Endothelzellen, einer Aktivierung der Makrophagen-Migration und einer Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit sowie der Permeabilität der Blut-Retina-Schranke [Al-Latayfeh et al. 2012, Shibuya 2011].

Eine Inhibition von VEGF kann prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen: einerseits durch Bindung an freies VEGF oder andererseits durch Blockierung des VEGF-Rezeptors (Abbildung 2). Bei den bislang eingesetzten VEGF-Inhibitoren handelt es sich um Antikörper, (modifizierte) Antikörperfragmente oder Fusionsproteine, die freies VEGF-A binden und so die Aktivierung des Rezeptors verhindern.

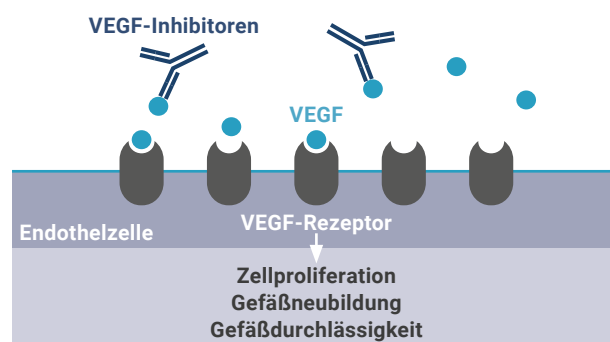


Abbildung 2: Prinzip der VEGF-Inhibition; modifiziert nach [Ferrara 2016, Homsı und Daud 2007]. VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

3 WIRKSTOFFE FÜR DIE INTRAVITREALE THERAPIE BEI NEOVASKULÄREN RETINALEN ERKRANKUNGEN

3.1 VEGF-INHIBITOREN

Für die Behandlung von Patienten mit retinalen Erkrankungen und Makulaödem werden die VEGF-Inhibitoren Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab und Bevacizumab (*Off-Label*) angewendet. Die Verabreichung erfolgt mittels intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM), wodurch die systemische Belastung reduziert wird [Sumner et al. 2019]. Die VEGF-Inhibitoren unterscheiden sich in ihrem strukturellen Aufbau, ihrem Molekulargewicht und ihrer Spezifität (Tabelle 1).

BEVACIZUMAB

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper mit einem Molekulargewicht von 148 kDa, der spezifisch an VEGF-A-Isoformen bindet. Er wurde ursprünglich für die Krebstherapie entwickelt, findet jedoch auch breite (*Off-Label*-)Anwendung bei der intravitrealen Behandlung von retinalen Erkrankungen, da er im Vergleich zu anderen VEGF-Inhibitoren kostengünstig ist. Neben der Bindung an VEGF interagiert Bevacizumab auch mit HIF-1 und verringert dadurch die Expression von VEGF [Arrigo und Bandello 2021].

RANIBIZUMAB

Ranibizumab ist ein 48 kDa großes rekombinantes humanisiertes Fab-(*Fragment Antigen-Binding*-)Antikörperfragment ohne Fc-(*Fragment-Constant*-)Domäne und ebenfalls spezifisch für VEGF-A-Isoformen. Aufgrund der geringeren Molekülgröße ist die Diffusionsfähigkeit in der Netzhaut und der Aderhaut potenziell höher als bei einem kompletten Antikörper. Da Ranibizumab nur eine Bindungsstelle für VEGF besitzt, binden je zwei Moleküle an ein VEGF-A-Dimer. Im Vergleich zu Be-

cizumab besitzt Ranibizumab eine höhere Affinität zu VEGF-A [Arrigo und Bandello 2021].

AFLIBERCEPT

Aflibercept ist ein Fusionsprotein mit einer Größe von 115 kDa, das sich aus den Antigen-bindenden Domänen von VEGFR-1 und -2 sowie der Fc-Domäne des humanen Immunglobulin-(Ig-)G1-Antikörpers zusammensetzt. Neben VEGF-A inhibiert Aflibercept auch VEGF-B und PlGF [Arrigo und Bandello 2021].

BROLUCIZUMAB

Brolucizumab ist ein *Single-Chain*-Antikörperfragment ohne Fc-Domäne mit einem Molekulargewicht von ~26 kDa. Die geringe Molekülgröße von Brolucizumab wurde speziell entwickelt, um die Affinität für VEGF-A im Vergleich zu anderen Inhibitoren zu erhöhen. Durch die geringe Molekülgröße kann es in hoher Konzentration injiziert werden [Arrigo und Bandello 2021].

3.2 KORTIKOSTEROIDE

Neben VEGF-Inhibitoren werden bei einigen Netzhauterkrankungen auch Kortikosteroide für die intravitreale Behandlung eingesetzt. Für die Indikationen DMÖ und RVV ist ein Implantat mit dem Wirkstoff Dexamethason (700 µg) zugelassen, zusätzlich besitzt für das DMÖ ein Implantat mit dem Wirkstoff Fluocinolonacetonid eine Zulassung. Die Anwendung von Triamcinolon ist bei beiden Indikationen *Off-Label* möglich, wird jedoch aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit der Dosierung von Triamcinolon von den Leitlinien nicht empfohlen [BVA/DOG/RG 2018, BVA/DOG/RG 2019b].

Tabelle 1: Molekülstruktur und Spezifität der VEGF-Inhibitoren Bevacizumab, Ranibizumab, Brolucizumab und Aflibercept. DMÖ: Diabetisches Makulaödem; Fab: *Fragment Antigen Binding*; Fc: *Fragment Constant*; Fv: *variable Fragment*; mCNV: Myope chorioidale Neovaskularisation; nAMD: Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration; PDR: Proliferative diabetische Retinopathie; PIGF: *Placental Growth Factor*; ROP: Frühgeborenenretinopathie; RVV: Retinaler Venenverschluss; VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*.





				
	Bevacizumab	Ranibizumab	Brolucizumab	Aflibercept
Molekülstruktur	Antikörper 148 kDa	Fab-Fragment 48 kDa	Fv-Fragment ~26 kDa	Fusionsprotein mit Fc-Fragment 115 kDa
Zielmolekül	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A/B, PIGF
Ophthalmologische Indikationen (zugelassen)	-	nAMD 0,5 mg (0,05 ml) DMÖ 0,5 mg (0,05 ml) PDR 0,5 mg (0,05 ml) RVV 0,5 mg (0,05 ml) CNV 0,5 mg (0,05 ml) ROP 0,2 mg (0,02 ml)	nAMD 6 mg (0,05 ml) DMÖ 6 mg (0,05 ml)	nAMD 2 mg (0,05 ml) RVV 2 mg (0,05 ml) DMÖ 2 mg (0,05 ml) mCNV 2 mg (0,05 ml)
Zentrale ophthalmologische Studien	-	nAMD: MARINA (NCT00056836) ANCHOR (NCT00061594) PIER (NCT00090623) MONT BLANC (NCT00433017) DENALI (NCT00436553) CNV: RADIANCE (NCT01217944) MINERVA (EudraCT no. 2012 – 005417 – 38) DMÖ: RESOLVE (NCT00284050) RESTORE (NCT00687804) RETAIN (NCT01171976) PDR: Protokoll S (NCT01489189) RVV: BRAVO (NCT00486018) CRUISE (NCT00485836) HORIZON (NCT00379795) BRIGHTER (NCT01599650) CRISTAL (NCT01535261) ROP: RAINBOW (NCT02375971)	nAMD: HAWK (NCT02307682) HARRIER (NCT02434328) DMÖ: KITE (NCT03481660) KESTREL (NCT03481634)	nAMD: VIEW 1 (NCT00509795) VIEW 2 (NCT00637377) ALTAIR (NCT02305238) ARIES (NCT02581891) RVV: COPERNICUS (NCT00943072) GALILEO (NCT01012973) VIBRANT (NCT01521559) DMÖ: VIVID ^{DME} (NCT01331681) VISTA ^{DME} (NCT02299336) VIOLET (NCT02818998) mCNV: MYRROR (NCT01249664)

Tabelle 2: Eigenschaften und Anwendung des Dexamethason- und Fluocinolonacetonid-Implantats zur intravitrealen Injektion; modifiziert nach [Rote Liste 2022]. DMÖ: Diabetisches Makulaödem; RVV: Retinaler Venenverschluss.

	Dexamethason-Implantat	Fluocinolonacetonid-Implantat
Ophthalmologische Indikationen (zugelassen)	DMÖ 700 µg RVV 700 µg	DMÖ 190 µg RVV 190 µg (<i>Off-Label</i>)
Zentrale ophthalmologische Studien	MEAD-Studien (NCT00168337, NCT00168389)	FAME-Studien (NCT00344968, NCT01304706)

4 BEHANDLUNGSSCHEMATA

Bei allen Netzhauterkrankungen besteht das vorrangige Behandlungsziel der Anti-VEGF-Therapie darin, durch Flüssigkeitsreduktion eine Verbesserung bzw. langfristige Stabilisierung des Visus zu erreichen. In VEGF-Inhibitor-Studien wurden hierfür unterschiedliche Behandlungsschemata angewandt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass kein bestimmtes Schema den anderen generell überlegen ist. Aktuell kann deshalb keine eindeutige Empfehlung für ein spezifisches Schema gegeben werden, auch weil nur wenige *Head-to-Head*-Vergleiche vorliegen. Das Therapievorgehen sollte individuell auf den Patienten und die organisatorischen Gegebenheiten abgestimmt werden. Im Folgenden werden die am häufigsten angewandten Strategien erläutert und gegenübergestellt. Bei der Wahl der geeigneten Therapie sollte darauf geachtet werden, dass sowohl eine Über- als auch eine Unterbehandlung vermieden werden sollte. Bisher gibt es noch keine zuverlässigen Biomarker, anhand derer der Bedarf an VEGF-Inhibitoren vorhergesagt werden kann. Wichtig sind daher regelmäßige Kontrolluntersuchungen, die eine Überwachung der Krankheitsaktivität ermöglichen.

4.1 AUFSÄTTIGUNGSPHASE (UPLOAD)

Unabhängig von dem im Anschluss angewandten Injektionsschema erfolgt initial meist eine Behandlung mit drei IVOM im Abstand von jeweils vier Wochen zur Aufsättigung (*Upload*) des Netzhautgewebes mit dem Wirkstoff. Wie im weiteren Verlauf ausgeführt wird, empfehlen die Leitlinien bzw. Fachinformationen für einzelne Erkrankungen bzw. Produkte auch eine davon abweichende Anzahl von monatlichen Injektionen im Rahmen der Aufsättigungsphase. Im Anschluss an die Aufsättigung können dann unterschiedliche Injektionsschemata angewandt werden, die im Folgenden erläutert werden.

4.2 FIXE BEHANDLUNGSSCHEMATA

Bei einem fixen Injektionsschema wird unabhängig von der Krankheitsaktivität in vorher festgelegten, gleichbleibenden Intervallen behandelt. Die in Studien

vor allem untersuchten fixen Schemata umfassen ein-, zwei- oder dreimonatige Therapieintervalle. Die fixe monatliche Therapie, z. B. mit Ranibizumab bei nAMD, hat gute Behandlungsergebnisse gezeigt [Brown et al. 2006, Brown et al. 2009]. Die häufigen Injektionen gehen allerdings mit einem erhöhten Endophthalmitis-Risiko und einem hohen Ressourcenverbrauch einher. Aufgrund der Gefahr einer Überbehandlung wird dieses Vorgehen in der Regel nicht mehr empfohlen [BVA/DOG/RG 2020a].

Bei der zwei- bzw. dreimonatlichen Therapie im Rahmen der nAMD-Zulassungsstudien für Aflibercept bzw. Brolucizumab zeigte sich, dass diese Behandlungsintervalle für einen Teil der Patienten zu lang waren: Ein behandlungsbedürftiger Netzhautbefund bestand bereits vor der erneuten IVOM [BVA/DOG/RG 2020a, Dugel et al. 2020, Heier et al. 2012, Schmidt-Erfurth et al. 2014]. Eine flexiblere Vorgehensweise, die sich nach den individuellen Bedürfnissen der Patienten richtet und dabei das Risiko durch Nebenwirkungen minimiert, ist daher sinnvoll.

Aus den genannten Gründen kommen fixe Injektionsschemata heute in der Regel nicht mehr zur Anwendung, sondern wurden durch bedarfsgesteuerte Schemata ersetzt.

4.3 BEDARFSGESTEUERTE BEHANDLUNGSSCHEMATA

Pro-re-nata-(PRN-)Schema: CATT-Schema

Anders als bei fixen Injektionsschemata wird die Behandlung bei bedarfsgesteuerten Schemata an die individuelle Krankheitsaktivität des Patienten angepasst. Dafür wurden in den Leitlinien Aktivitätszeichen der verschiedenen Erkrankungen (z. B. ein Rezidiv der IRF bei der nAMD) definiert, die bei regelmäßigen monatlichen Kontrolluntersuchungen bewertet werden. Nach Beendigung der initialen *Upload*-Serie von meist drei Injektionen wird bei den anschließenden Kontrollen nur noch dann behandelt, wenn Aktivitätszeichen vorliegen [BVA/DOG/RG 2020a]. Da dieses Behandlungsregime mit jeweils einmaligen, bedarfs-

gesteuerten Behandlungen u. a. in der großangelegten CATT-Studie [Martin et al. 2011] zum Einsatz kam, wird es auch als CATT-Schema bezeichnet.

PRN-Schema: IVAN-Schema

Im Rahmen der IVAN-Studie [Chakravarthy et al. 2012] wurde ein anderes bedarfsgesteuertes Behandlungsschema angewandt, bei dem bei jeder Kontrolle mit Krankheitsaktivität nicht eine einzelne, sondern gleich eine erneute Serie von drei fixen monatlichen Injektionen durchgeführt wurde. Diese Variante wird deshalb auch als IVAN-Schema bezeichnet.

Treat-and-Extend-(T&E)-Schema

Im Gegensatz zu den PRN-Schemata erhält der Patient beim T&E-Behandlungsregime bei jeder Untersuchung auch eine IVOM, unabhängig vom Vorliegen von Akti-

vitätszeichen der Erkrankung. Zusätzlich werden die Abstände zwischen den Kontrolluntersuchungen nicht wie beim CATT- oder IVAN-Schema durchgehend bei vier Wochen belassen, sondern nach der initialen *Upload*-Serie jeweils entsprechend der Krankheitsaktivität des Patienten variiert, um so das individuell optimale Injektionsintervall zu finden. Wenn bei der Kontrolluntersuchung keine Aktivitätszeichen vorliegen, wird das Intervall bis zur nächsten Injektion um zwei Wochen verlängert. Werden hingegen Aktivitätszeichen festgestellt, wird das Therapieintervall um zwei Wochen verkürzt, jedoch nicht unter ein Intervall von vier Wochen. Wenn schließlich auch bei einem Injektionsintervall von zwölf Wochen über einen oder mehrere Injektionszyklen keine Aktivitätszeichen mehr auftreten, kann ein Auslassversuch der Therapie unternommen werden [BVA/DOG/RG 2014].

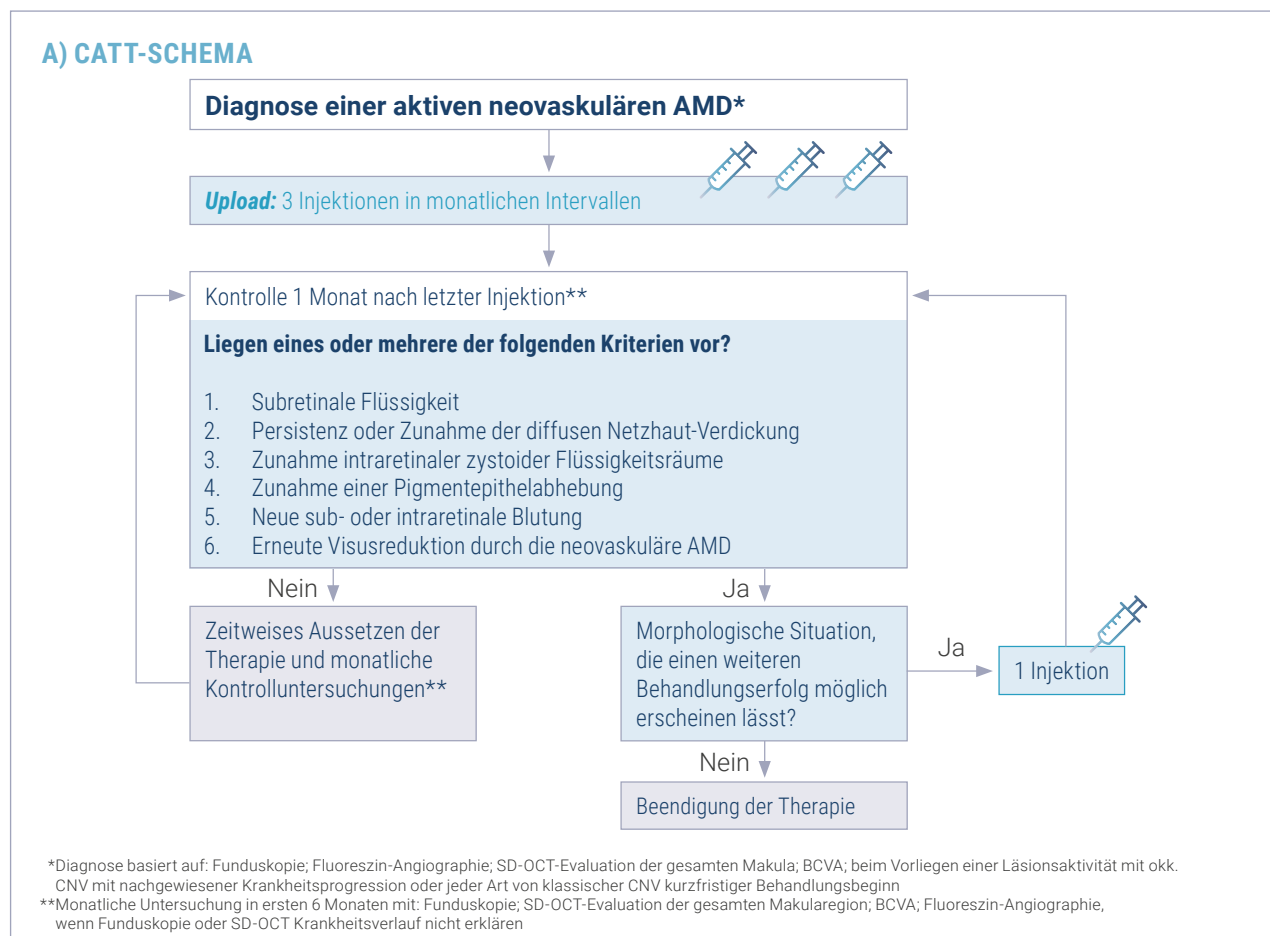


Abbildung 3: PRN-Schemata und T&E-Schema für die Injektion von VEGF-Inhibitoren¹. A) CATT-Schema; modifiziert nach [BVA/DOG/RG 2014].

AMD: Altersbedingte Makuladegeneration; BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*; CNV: Chorioidale Neovaskularisationen; PRN: *Pro re nata*; SD-OCT: Spektrale optische Kohärenztomografie; T&E: *Treat & Extend*; VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*.

¹Unter Beachtung der jeweiligen Fachinformation. Nicht alle Schemata sind für jeden Wirkstoff geeignet.

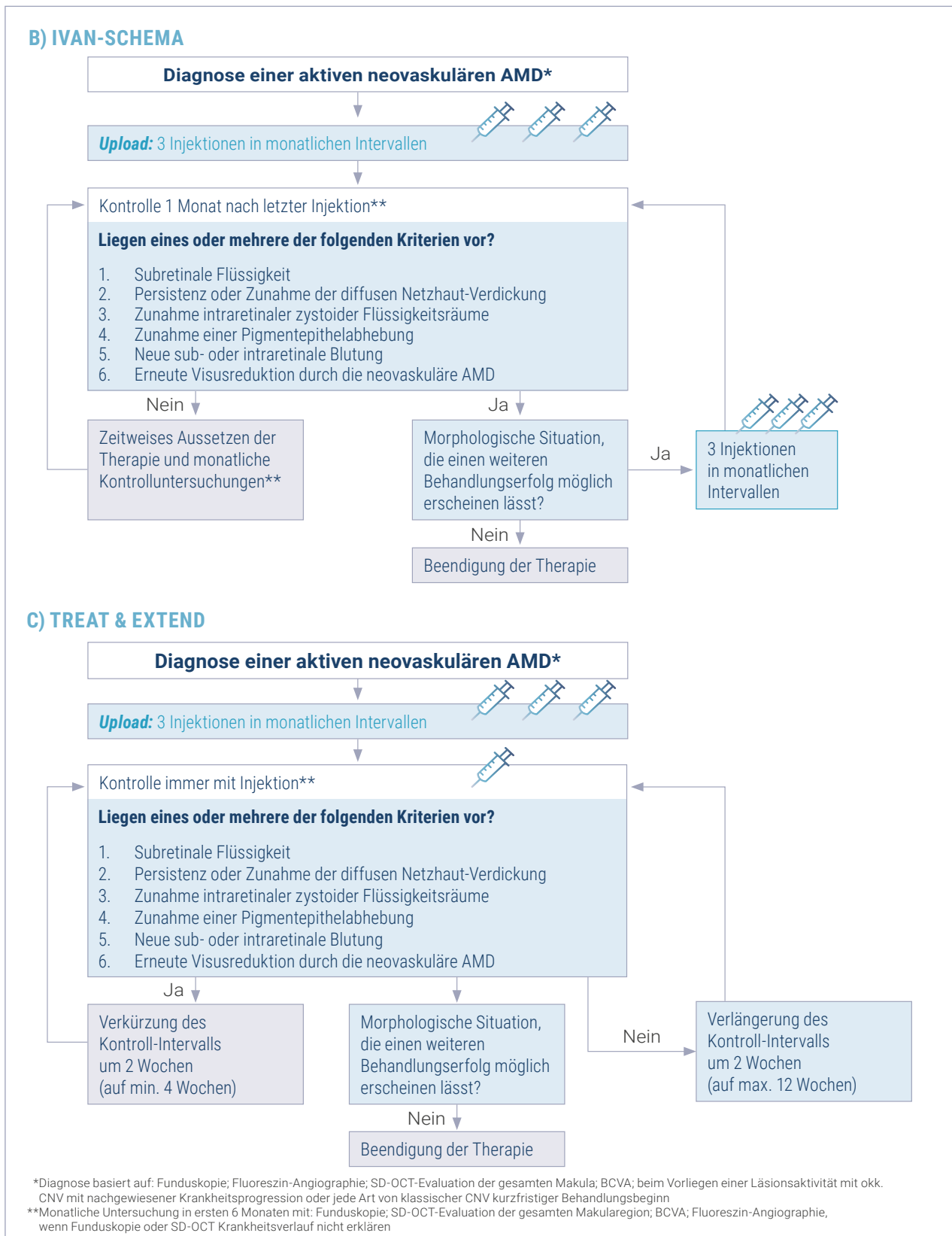


Abbildung 3 (Fortsetzung): PRN-Schemata und T&E-Schema für die Injektion von VEGF-Inhibitoren¹. B) IVAN-Schema, C) T&E-Schema; modifiziert nach [BVA/DOG/RG 2014].

AMD: Altersbedingte Makuladegeneration; BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*; CNV: Chorioidale Neovaskularisationen; PRN: *Pro re nata*; SD-OCT: Spektrale optische Kohärenztomografie; T&E: *Treat & Extend*; VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*.

¹Unter Beachtung der jeweiligen Fachinformation. Nicht alle Schemata sind für jeden Wirkstoff geeignet.

5 KRANKHEITSSPEZIFISCHE LEITLINIENEMPFEHLUNGEN ZUR INTRAVITREALEN ANTI-VEGF-THERAPIE

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), die Retinologische Gesellschaft (RG) und der Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) geben in ihren Leitlinien detaillierte Empfehlungen zur Anti-VEGF-Therapie bei neovaskulären Erkrankungen. Die wichtigsten Punkte sind im Folgenden zusammengefasst.

5.1 ALTERSABHÄNGIGE MAKULA-DEGENERATION

Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie gilt bei der nAMD sowohl in Deutschland als auch international als etablierter Therapiestandard. Für die Behandlung der nAMD zugelassen sind die Anti-VEGF-Hemmer Ranibizumab, Aflibercept und Brolucizumab. Darüber hinaus wird Bevacizumab *Off-Label* eingesetzt. Im Rahmen von Studien wurden nach der Aufsättigungsphase mit drei IVOM in monatlichem Abstand verschiedene bedarfsgesteuerte Schemata eingesetzt. Alle Schemata inkl. CATT, IVAN und T&E haben sich dabei als gut wirksam erwiesen, ohne dass eines davon eindeutige Vorteile gegenüber den anderen gezeigt hat. Somit kann keine Empfehlung für ein bestimmtes Schema gegeben werden und alle genannten sind gleichermaßen anwendbar. Laut Leitlinie sollte bei der Auswahl der Behandlungsstrategie der Grundsatz gelten: „So viel wie nötig, so wenig wie möglich“ [BVA/DOG/RG 2020a].

Unabhängig vom gewählten Behandlungsregime ist die regelmäßige und konsequente Durchführung von Kontrolluntersuchungen wichtig, die u. a. eine Visusbestimmung, ein OCT und eine Funduskopie umfassen. Auch der Befund und der Verlauf des Partnerauges sollten bei der Wahl des Behandlungsschemas berücksichtigt werden. Der Visus allein ist laut Leitlinie nicht ausreichend für die Beurteilung der Krankheitsaktivität. Hierzu sollten vielmehr auch morphologische Kriterien, insbesondere die Flüssigkeitsverteilung in der Netzhaut, herangezogen werden. Dabei ist nicht nur die bloße Anwesenheit der Flüssigkeit relevant, sondern auch deren Veränderungen im

Verlauf der Therapie [Guymer et al. 2019, Jang et al. 2015, Maguire et al. 2016].

Zur Entscheidung über eine Injektionsindikation (PRN) bzw. die Ausdehnung des Injektionsintervalls (T&E) sind verschiedene Aktivitätszeichen der Erkrankung zu beurteilen, die mit den folgenden Fragestellungen zusammengefasst werden können:

- Besteht eine relevante Abnahme der intraretinalen, subretinalen oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit im Vergleich zur Vorkontrolle (und somit noch keine Stabilisierung des Befundes)?
- Ist intraretinale, subretinale oder subpigmentepitheliale Flüssigkeit im Vergleich zur Vorkontrolle neu aufgetreten oder hat sie relevant zugenommen?
- Hat sich im Vergleich zur Vorkontrolle eine relevante Visusverschlechterung eingestellt, die am ehesten durch die Flüssigkeitsansammlung bedingt ist?
- Ist gegenüber der Vorkontrolle eine makuläre Blutung neu aufgetreten oder hat eine solche relevant zugenommen?

Wenn beim PRN-Schema über sechs Monate keine Krankheitsaktivität mehr feststellbar war und somit keine Injektion mehr erfolgen musste, sollte die Behandlung unterbrochen und die Kontrollintervalle verlängert werden. Beim T&E-Schema kann, sofern bei Kontrolluntersuchungen im Zwölf-Wochen-Intervall über insgesamt zwölf Monate keine Aktivitätszeichen bestehen, die Behandlung unterbrochen und lediglich weiter kontrolliert werden. Wird im Rahmen der Kontrolluntersuchungen eine erneute Krankheitsaktivität festgestellt, wird eine erneute IVOM-Therapie begonnen, im Regelfall wieder mit einer Aufsättigungsphase [BVA/DOG/RG 2020a].

5.2 DIABETISCHES MAKULAÖDEM

In einer Stellungnahme empfehlen die DOG, die RG und der BVA eine Behandlung mit intravitrealen Medikamenten, wenn dem Befund zufolge eine positive Beeinflussung des funktionellen und morphologischen Befundes zu erwarten ist [BVA/DOG/RG 2019b]. Bei fovealer Beteiligung eines diabetischen Makulaödems kann dabei sowohl eine intravitreale Anti-VEGF-Therapie als auch eine intravitreale Steroid-Therapie erwogen werden. Neben dem zu erwartenden positiven Effekt auf die Sehfunktion sollte auch das Nebenwirkungsprofil der Wirkstoffe bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Bei der Anwendung von intravitrealen Steroiden gehören der Anstieg des Augeninnendrucks sowie eine Linsentrübung zu den möglichen Nebenwirkungen. Aufgrund dessen sind bei der Steroid-Therapie augenärztliche Kontrollen mit Druckmessung notwendig. Ein bestehendes Glaukom stellt eine relative Kontraindikation dar. Im Vergleich zu den Steroiden sind okuläre Nebenwirkungen bei VEGF-Inhibitoren weniger häufig. Dem gegenüber ist die erforderliche IVOM-Frequenz bei einer Anti-VEGF-Therapie in der Regel höher als bei Behandlung mit Depot-Steroiden [BVA/DOG/RG 2019b].

Zugelassene VEGF-Inhibitoren für die Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ sind Ranibizumab, Aflibercept und Brolucizumab. Bevacizumab wird wie auch bei der nAMD *Off-Label* eingesetzt. Für Brolucizumab konnte in den prospektiven Phase-III-Studien KITE und KESTREL die Nichtunterlegenheit gegenüber Aflibercept bei der Behandlung des DMÖ sowohl auf funktioneller als auch morphologischer Ebene gezeigt werden [Garweg 2020]. Darüber hinaus konnte eine langfristige Wirksamkeit über zwei Jahre nachgewiesen werden.

Die Behandlungsschemata beim DMÖ unterscheiden sich von denen bei der nAMD. So empfehlen die Leitlinien zu Beginn eine intensivere Therapie mit IVOM in monatlichem Abstand, um dem in der Regel langsameren Ansprechen des DMÖ auf die Therapie Rechnung zu tragen. Nach Angaben der Fachinformation können bei DMÖ initial drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen mit Ranibizumab notwendig sein. Die anschließende Behandlung richtet sich nach der Krankheitsaktivität.

Wird nach dem T&E-Schema weiterbehandelt, können sobald der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, die Behandlungsintervalle schrittweise um bis zu einen Monat auf einmal verlängert werden [Fachinfo-Service 2021a]. Bei Aflibercept besteht die Therapie aus fünf initialen Injektionen in monatlichem Abstand, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Nach zwölf Monaten kann auf Basis des funktionellen und/oder morphologischen Befundes das Behandlungsintervall entsprechend einem T&E-Schema fortgeführt werden [Fachinfo-Service 2021b]. Bei Brolucizumab sollte die initiale Aufsättigung mit einer Serie von fünf fixen Anti-VEGF-IVOM in sechswöchigem Abstand durchgeführt werden. Danach kann der Arzt, basierend auf der Krankheitsaktivität, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen und bei Patienten mit Krankheitsaktivität eine Behandlung alle 8 Wochen in Betracht gezogen werden [Fachinfo-Service 2022].

Bleibt der Therapieerfolg nach wiederholter IVOM aus, empfehlen die Leitlinien einen Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor oder Steroide [BVA/DOG/RG 2019b]. Bei fehlender fovealer Beteiligung sollte keine IVOM angeboten werden. In diesem Fall kann eine fokale Laserkoagulation erwogen werden, wenn der Visus bedroht ist. Eine fokale Lasertherapie kann unter Umständen auch ergänzend zur IVOM sinnvoll sein [BVA/DOG/RG 2019b].

5.3 PROLIFERATIVE DIABETISCHE RETINOPATHIE

In einer ergänzenden Stellungnahme zu der Nationalen Versorgungsleitlinie „Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ berücksichtigen die DOG, die RG und der BVA neue Studienergebnisse zur Anwendung von VEGF-Inhibitoren zur Behandlung der proliferativen diabetischen Retinopathie [BVA/DOG/RG 2019a]. Als Behandlungsstandard bei der PDR gilt weiterhin die panretinale Laserkoagulation. Eine intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren stellt laut Leitlinie jedoch eine Alternative bei ausgewählten Patienten dar. Für die IVOM bei PDR ist bislang nur Ranibizumab zugelassen.

²Unter Beachtung der jeweiligen Fachinformation. Nicht alle Schemata sind für jeden Wirkstoff geeignet.

Zu beachten ist laut Leitlinie jedoch der Mehraufwand einer IVOM für Patienten, Behandler und Kostenträger im Vergleich zur Laserkoagulation. Der Patient sollte daher darüber aufgeklärt werden, dass häufigere Nachkontrollen als bei der Laserkoagulation notwendig sind und dass es nach Absetzen der Therapie häufig zur erneuten Verschlechterung der Symptome kommen kann. Auch über das Risiko einer Endophthalmitis sollte informiert werden. Diesen Nachteilen der Anti-VEGF-Therapie stehen die Vorteile einer geringeren Narbenbildung in der Netzhaut und folglich mögliche geringere Beeinträchtigungen des Gesichtsfelds (vor allem in den ersten zwei Jahren) sowie die weniger häufige Neubildung von Makulaödemen gegenüber [BVA/DOG/RG 2019a].

Das empfohlene Behandlungsschema mit Ranibizumab besteht in der Regel aus drei oder mehr initialen IVOM in monatlichem Abstand. Die weitere Behandlung erfolgt auf Basis der Krankheitsaktivität [Fachinfo-Service 2021a]. Bei weiterhin aktiver Neovaskularisation werden von den Leitlinien im Anschluss monatliche Injektionen empfohlen [BVA/DOG/RG 2019a]. Bleiben erneute Neovaskularisationen aus oder liegt über drei IVOM keine weitere Regression der Neovaskularisationen vor, kann die Therapie ausgesetzt werden, wobei weiterhin regelmäßige Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden sollten. Bei einem Wiederauftreten oder einer Verschlechterung von Neovaskularisationen wird die Wiederaufnahme der IVOM oder eine panretinale Laserkoagulation empfohlen. Ebenso sollte bei mangelndem Therapieeffekt der IVOM eine Laserkoagulation in Betracht gezogen werden [BVA/DOG/RG 2019a].

5.4 RETINALE VENENVERSCHLÜSSE

Gemäß der Stellungnahme der DOG, der RG und des BVA wird eine Behandlung mit VEGF-Hemmern mittels IVOM für RVV-Patienten mit Nachweis eines verschlussinduzierten Makulaödems mit Visusminderung empfohlen, wenn aufgrund des Befundes eine funktionelle und morphologische Verbesserung zu erwarten ist [BVA/DOG/RG 2018]. Für die Indikation RVV besteht aktuell eine Zulassung der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab und Aflibercept sowie für das Dexamethason-Implantat. Darüber hinaus können Bevacizumab und das Depot-Steroid mit dem Wirkstoff Fluocinolonacetat

Off-Label eingesetzt werden. Bei der Wahl des Wirkstoffs sollte das Nebenwirkungsprofil der Steroide inkl. Steroid-Glaukom und Implantat-Dislokation in die Vorderkammer berücksichtigt werden. Zurückhaltung bzgl. des Einsatzes von Steroid-Implantation ist deshalb geboten bei bestehendem Glaukom, okulärer Hypertension, bekannter Steroidresponse, Aphakie, iris- oder sklerafixierter Intraokularlinse und Zonulafaserdefekt.

Auch bei RVV wird bei Behandlungsbeginn mit einem VEGF-Hemmer eine initiale Aufsättigung mit in der Regel drei oder mehr intravitrealen Injektionen in monatlichem Abstand empfohlen. Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind [Fachinfo-Service 2021a, Fachinfo-Service 2021b]. Nach der Aufsättigung empfiehlt die Leitlinie eine Fortsetzung der Behandlung nach dem IVAN-Schema, d. h. jeweils eine weitere 3er-Serie von Injektionen in monatlichem Abstand bei Bedarf. Je nach Behandlungspräferenz kann gemäß Leitlinie nach den ersten sechs Monaten der Behandlung auf ein T&E-Schema oder nach den ersten zwölf Monaten auf ein CAT-Schema umgestellt werden [BVA/DOG/RG 2018].

Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen sollte die IVOM-Therapie auf ein anderes Anti-VEGF-Präparat oder auf ein Steroid umgestellt werden, sofern eine positive Beeinflussung der Behandlung möglich scheint. Depot-Steroide sollten dabei als einzelne IVOM erfolgen. Bei weiter unzureichendem Erfolg der IVOM wird die fokale Laserkoagulation empfohlen.

5.5 MYOPE CHORIOIDALE NEOVASKULARISATION

Die Behandlung der mCNV mittels intravitrealen VEGF-Inhibitoren wird von der DOG, der RG und dem BVA empfohlen, wenn ein Visus von mindestens 0,05 vorliegt oder anzunehmen ist, dass der Visus unter Therapie auf über 0,05 ansteigen kann. Für die Therapie einer mCNV sind in Deutschland derzeit Ranibizumab und Aflibercept zugelassen, der Einsatz von Bevacizumab ist auch hier *Off-Label* möglich [BVA/DOG/RG 2017]. Da die mCNV gewöhnlich sehr gut und rasch auf die

Anti-VEGF-Therapie anspricht, wird hier, anders als bei anderen Indikationen, keine initiale Aufsättigung empfohlen. Vielmehr soll initial bei mCNV nur eine einmalige intravitreale Injektion erfolgen. Im Anschluss an diese erste Injektion sollte die weitere Behandlung nach dem CATT-Schema durchgeführt werden, d. h. mit monatlichen Kontrollen und einer weiteren Injektion nur bei erneuter oder persistierender Aktivität. Ist über sechs Monate keine Krankheitsaktivität mehr nachweisbar, kann in größeren Intervallen kontrolliert werden. Bleibt der Therapieerfolg aus oder kommt es trotz Therapie zu einer Verschlechterung, kann der Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor und in Einzelfällen eine photodynamische Therapie (PDT) erwogen werden. Im Vergleich zur PDT zeigen VEGF-Inhibitoren jedoch deutlich bessere Ergebnisse und sind daher die erste Wahl [BVA/DOG/RG 2017].

5.6 FRÜHGEBORENENRETINOPATHIE

Bei ROP stellt die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren neben der Lasertherapie eine weitere mögliche Therapieoption dar. Für die Behandlung der ROP ist bislang lediglich Ranibizumab in einer Dosierung von 0,2 mg zugelassen. Bevacizumab und Aflibercept stellen eine *Off-Label*-Anwendung dar. Ob eine Anti-VEGF-Therapie oder eine Laserkoagulation vorzuziehen ist, muss im Einzelfall unter Berücksichtigung der jeweiligen Vor- und Nachteile entschieden werden [BVA/DOG/RG 2020b]. Insbesondere für die ROP in Zone I sowie die aggressive ROP (A-ROP) hat sich die Anti-VEGF-Therapie der Lasertherapie überlegen gezeigt. Bei ROP im fortgeschrittenen Stadium 4 und 5 sollte dagegen keine Anti-VEGF-Therapie mehr durchgeführt werden, da eine Zunahme der vitreoretinalen Traktionen verursacht werden kann.

Im Regelfall reicht eine einzelne IVOM für die Behandlung der ROP aus. Nur in Einzelfällen mit einem unzureichenden Ansprechen auf die Therapie oder einer Reaktivierung der Erkrankung nach initialem Therapieansprechen muss die Injektion wiederholt werden. Im Anschluss an eine Anti-VEGF-Therapie bei ROP sind langfristige regelmäßige funduskopische Nachkontrollen erforderlich, da Spätrezidive mit erneutem Behandlungsbedarf noch bis zu acht Monate nach Injektion beschrieben sind [BVA/DOG/RG 2020b].

6 FAZIT

VEGF ist ein wichtiger Regulator der Angiogenese und spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese diverser retinaler Erkrankungen. In Studien hat sich VEGF als geeignetes therapeutisches Ziel bei diesen Erkrankungen erwiesen, sodass die intravitreale Anti-VEGF-Therapie hier mittlerweile als Standard gilt. Mit Ranibizumab, Aflibercept und Brolucizumab sind bereits drei Wirkstoffe für die intravitreale Therapie zugelassen. Bei der Behandlung ist es entscheidend, sowohl eine Über- als auch eine Unterbehandlung zu vermeiden, um Nebenwirkungen zu minimieren und gleichzeitig einen bestmöglichen The-

rapieerfolg zu erreichen. Für die individuelle Anpassung der Behandlung an die Erfordernisse des Patienten sind regelmäßige ophthalmologische Kontrolluntersuchungen notwendig. Für die Therapie stehen verschiedene gut etablierte Therapieschemata wie PRN (CATT, IVAN) oder T&E zur Verfügung. Die krankheitsspezifischen Leitlinienempfehlungen der Fachgesellschaften helfen bei der Auswahl des geeigneten Behandlungsregimes, damit die Sehkraft des Patienten mit der intravitrealen Therapie bestmöglich wiederhergestellt und langfristig erhalten werden kann.

7 LITERATUR

- Al-Latayfeh M**, Silva PS, Sun JK, et al. Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(6):a006411
- Arrigo A**, Bandello F. Molecular features of classic retinal drugs, retinal therapeutic targets and emerging treatments. *Pharmaceutics* 2021;13(7)
- Bhisitkul RB**, Campochiaro PA, Shapiro H, et al. Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013;120(5):1057 – 63
- Brown DM**, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355(14):1432 – 44
- Brown DM**, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57 – 65.e5
- 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. 2014. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme-Anti-VEGF-Therapie-bei-der-neovaskulären-Therapeutische-Strategie-Nov-2014-final.pdf>, abgerufen am: 10.03.2022
- BVA/DOG/RG**. 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. 2017. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme-zur-Therapie-chorioidaler-Neovaskularisationen-bei-anderen-Erkrankungen-als-der-neovaskulären-AMD-2017-10.pdf>, abgerufen am: 13.10.2021
- BVA/DOG/RG**. Stellungnahme des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Retinologischen Gesellschaft: Intravitreale Therapie des visusmindernden Makulaödems bei retinalem Venenverschluss, Therapeutische Strategien, Stand April 2018. 2018. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Intravitreale-Therapie-des-visusmindernden-Makulaödems-bei-retinalem-Venenverschluss-2018-04.pdf>, abgerufen am: 13.10.2021
- BVA/DOG/RG**. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Ergänzende Stellungnahme zur Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie, Stand November 2019. 2019a. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Ergänzende-Stellungnahme-zur-Therapie-der-proliferativen-diabetischen-Retinopathie_19_11.pdf, abgerufen am: 13.10.2021
- BVA/DOG/RG**. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie des diabetischen Makulaödems, Stand August 2019. 2019b. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/DMO-Stellungnahme-Version-Langversion_zur-Konsentierung_final-9-19.pdf, abgerufen am: 13.10.2021
- BVA/DOG/RG**. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien, Stand Februar 2020. 2020a. <https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/s00347-020-01117-2.pdf>, abgerufen am: 13.10.2021
- BVA/DOG/RG**. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Anti-VEGF-Therapie der Frühgeborenenretinopathie, Stand Mai 2020. 2020b. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/2020_Article_StellungnahmeDerDeutschenOphth.pdf, abgerufen am: 13.10.2021
- Campochiaro PA**. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:67 – 81
- Chakravarthy U**, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012;119(7):1399 – 11
- Dugel PU**, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolicizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020;127(1):72 – 84
- Fachinfo-Service 2021a**. Fachinformation Lucentis® (Ranibizumab), Stand November 2021
- Fachinfo-Service 2021b**. Fachinformation Eylea® (Aflibercept), Stand Juli 2021
- Fachinfo-Service 2022**. Fachinformation Beovu® (Brolicizumab), Stand März 2022
- Ferrara N**. VEGF and intraocular neovascularization: from discovery to therapy. *Transl Vis Sci Technol* 2016;5(2):10
- Freund KB**, Korobelnik JF, Devenyi R, et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases: a literature review and consensus recommendations. *Retina* 2015;35(8):1489 – 506
- Garweg JG**. A randomized, double-masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolicizumab versus aflibercept in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE). *Klin Monbl Augenheilkd* 2020;237(4):450 – 3
- Guymer RH**, Markey CM, McAllister IL, et al. Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen: FLUID study 24-month results. *Ophthalmology* 2019;126(5):723 – 34
- Heier JS**, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119(12):2537 – 48
- Homs J**, Daud AI. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF inhibitors. *Cancer Control* 2007;14(3):285 – 94
- Jaffe GJ**, Martin DF, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2013;120(9):1860 – 70
- 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
- Jang L**, Gianniu C, Ambresin A, et al. Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: visual acuity outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(8):1211 – 6
- Jiang Y**, Mieler WF. Update on the use of anti-VEGF intravitreal therapies for retinal vein occlusions. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(6):546 – 53
- 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
- Lanzetta P**, Loewenstein A. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(7):1259 – 73

- 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
- Marneros AG**, Fan J, Yokoyama Y, et al. Vascular endothelial growth factor expression in the retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and visual function. *Am J Pathol* 2005;167(5):1451 – 9
- Martin DF**, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897 – 908
- Michl M**, Fabianska M, Seeböck P, et al. Automated quantification of macular fluid in retinal diseases and their response to anti-VEGF therapy. *Br J Ophthalmol* 2020; 10.1136/bjophthalmol-2020 – 317416
- Neelam K**, Cheung CM, Ohno-Matsui K, et al. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(5):495 – 525
- Pozarowska D**, Pozarowski 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
- Rote Liste**. Arzneimittelinformationen für Deutschland. 2022. <https://www.rote-liste.de/>, abgerufen am: 26.04.2022
- Saint-Geniez M**, Kurihara T, Sekiyama E, et al. An essential role for RPE-derived soluble VEGF in the maintenance of the choriocapillaris. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(44):18751 – 6
- Schmidt-Erfurth U**, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121(1):193 – 201
- Schmidt-Erfurth U**, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;50:1 – 24
- Shibuya M**. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis: a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies. *Genes Cancer* 2011;2(12):1097 – 105
- Sumner G**, Georgaros C, Rafique A, et al. Anti-VEGF drug interference with VEGF quantitation in the R&D systems human quantikine VEGF ELISA kit. *Bioanalysis* 2019;11(5):381 – 92
- Waldstein SM**, Philip AM, Leitner R, et al. Correlation of 3-dimensionally quantified intraretinal and subretinal fluid with visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2016;134(2):182 – 90
- Wu AL**, Wu WC. Anti-VEGF for ROP and pediatric retinal diseases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(3):145 – 51



Die Lernkontrollfragen lassen sich online unter <https://cmemedipoint.de/ophthalmologie/anti-vegf-therapie/> oder mit dem angehängten Faxblatt beantworten.

LERNKONTROLLFRAGEN

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

1. Welche Aussage zum Flüssigkeitsmanagement zu Netzhauterkrankungen ist richtig?

- a. Netzhauterkrankungen mit pathologischer Neovaskularisation und/oder Makulaödem sind weltweit der dritthäufigste Grund für einen Visusverlust.
- b. Zu den häufigsten Netzhauterkrankungen zählen das diabetische Makulaödem (DMÖ) und die neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD).
- c. Die Prävalenz von Netzhauterkrankungen war im vergangenen Jahrzehnt rückläufig.
- d. Retinale Venenverschlüsse führen nur selten zu einem Sehverlust.
- e. Die Therapieerfolge in der klinischen Praxis sind deutlich besser, als die Ergebnisse prospektiver klinischer Studien vermuten lassen.

2. Welche Aussage zur Pathogenese der Netzhauterkrankungen ist falsch?

- a. Eine schwere retinale Ischämie kann eine Neovaskularisation und Netzhautablösungen hervorrufen.
- b. Durch eine langanhaltende Hypoxie wird der *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) herunterreguliert.
- c. VEGF spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung und Aufrechterhaltung der Choriocapillaris.
- d. Die Bruch-Membran stellt eine physische Trennung der Kapillarschicht der Aderhaut und des retinalen Pigmentepithels (RPE) dar.
- e. Intraretinale Flüssigkeit (IRF) liegt häufig als zystoide Einlagerung innerhalb der neurosensorischen Netzhaut vor.

3. Welches Protein ist nicht Teil der VEGF-Proteinfamilie?

- a. *Placental Growth Factor* (PlGF)
- b. VEGF-A
- c. VEGF-B
- d. VEGF-C
- e. Erythropoetin

4. Was ist keine Folge einer VEGF-Rezeptor-Aktivierung?

- a. Stimulation von Endothelzellen
- b. Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit
- c. Apoptose von Erythrozyten
- d. Permeabilität der Blut-Retina-Schranke
- e. Aktivierung der Makrophagen-Migration

5. Welche Aussage zu den VEGF-Inhibitoren ist richtig?

- a. Die VEGF-Inhibition kann nur durch die Bindung von freiem VEGF erfolgen.
- b. Die VEGF-Inhibitoren werden intramuskulär injiziert, um eine systemische Verteilung zu erreichen.
- c. Bevacizumab bindet spezifisch an die VEGF-D-Isoform.
- d. Ranibizumab besitzt zwei Bindungsstellen für VEGF.
- e. Brolicizumab ist ein *Single-Chain*-Antikörperfragment mit einem niedrigen Molekulargewicht von ~ 26 kDa.

6. Wie erfolgt üblicherweise die initiale Behandlung zur Aufsättigung des Netzhautgewebes mit dem Wirkstoff bei einer nAMD?

- a. Mit drei intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen (IVOM) im Abstand von jeweils vier Wochen
- b. Mit vier IVOM im Abstand von jeweils vier Wochen
- c. Mit vier IVOM im Abstand von jeweils drei Wochen
- d. Es wird keine initiale Aufsättigung empfohlen.
- e. Mit sechs IVOM im Abstand von jeweils zwei Wochen

7. Welche Aussage zu den bedarfsgesteuerten Behandlungsschemata ist falsch?

- a. Das Behandlungsschema wird an die individuelle Krankheitsaktivität des Patienten angepasst.
- b. Beim IVAN-Schema wird bei Krankheitsaktivität eine erneute Serie von drei fixen monatlichen Injektionen durchgeführt.
- c. Das *Treat-and-Extend*-(T&E)-Behandlungsregime beinhaltet eine IVOM bei jeder Kontrolle unabhängig von der Krankheitsaktivität.
- d. Beim CATT- und beim IVAN-Schema werden durchgehend alle acht Wochen Kontrolluntersuchungen durchgeführt.
- e. Im T&E-Behandlungsregime werden die Abstände zwischen den Kontrolluntersuchungen abhängig von der Krankheitsaktivität angepasst.

8. Welche Anti-VEGF-Hemmer sind für die Behandlung der nAMD in Deutschland zugelassen?

- a. Ranibizumab und Bevacizumab
- b. Ranibizumab, Aflibercept und Brolucizumab
- c. Lediglich Aflibercept
- d. Lediglich Bevacizumab
- e. Bisher nur *Off-Label*-Behandlung

9. Welche Aussage zur intravitrealen Behandlung des DMÖ ist falsch?

- a. Bei fovealer Beteiligung kann sowohl eine intravitreale Anti-VEGF- als auch eine intravitreale Steroid-Therapie durchgeführt werden.
- b. Die Anwendung intravitrealer Steroide kann zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen.
- c. Brolucizumab zeigte in klinischen Studien eine langfristige Wirksamkeit bei der Behandlung des DMÖ.
- d. Die initiale Aufsättigung erfolgt üblicherweise mit sieben fixen Anti-VEGF-IVOM in monatlichem Abstand.
- e. Ohne foveale Beteiligung kann bei drohender Visusminderung eine fokale Laserkoagulation erwogen werden.

10. Wann sollte bei einer Frühgeborenenretinopathie (*Retinopathy of Prematurity*; ROP) in der Regel keine Anti-VEGF-Therapie durchgeführt werden?

- a. Bei ROP ist eine Anti-VEGF-Therapie generell kontraindiziert.
- b. Die Anti-VEGF-Therapie ist der Therapiestandard in allen Krankheitsphasen.
- c. Bei einer ROP im fortgeschrittenen Stadium 4 und 5
- d. Bei einer aggressiven ROP
- e. Bei einer ROP in Zone I

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Tim U. Krohne

Zentrum für Augenheilkunde, Uniklinik Köln, Köln

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Autorenschaft/Beratung/Vorträge von Novartis, Alimera Sciences, Allergan, Bayer, Heidelberg Engineering und Roche. Forschungsförderungen von Bayer und Novartis.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Barbara Knapp & Stefanie Blindert

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 17.035,- € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

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