



Patientenversorgung bei nAMD im klinischen Alltag erleichtern

Prof. Dr. med. Oliver Zeitz, Berlin; Dr. med. Christian K. Brinkmann, Neubrandenburg

Zusammenfassung

Der demografische Wandel und der zunehmende Fachärztemangel stellen die augenärztliche Versorgung in Deutschland vor enorme Herausforderungen. Um diese zu meistern, zielen moderne Anti-VEGF-Medikamente (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) darauf ab, bei vergleichbarer Wirksamkeit eine längere Wirkdauer zu bieten. Dies kann Patienten eine geringere Behandlungslast ermöglichen und eine konsequente Versorgung chronischer Netzhauterkrankungen wie der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) erleichtern.

Erfahren Sie hier, welche Möglichkeiten moderne Anti-VEGF-Medikamente für die nAMD-Behandlung bieten und wie sie im Praxisalltag eingesetzt werden können.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ aktuelle Herausforderungen der Patientenversorgung,
- ✓ von Patienten berichtete Behandlungsbarrieren,
- ✓ Effekte moderner Medikamente für die Krankheitskontrolle und Behandlungslast,
- ✓ Tipps zum Einsatz im Praxisalltag.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH



Die Einführung der intravitrealen operativen Medikamentengabe (IVOM) von Anti-VEGF-Medikamenten (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) vor 20 Jahren markierte den entscheidenden Durchbruch in der Behandlung der neovaskulären AMD (nAMD) [1–4]. Seither hat die Therapie Erfolge ermöglicht, die mit früheren Optionen nicht erzielbar waren. Während die Erkrankung unbehandelt zur Erblindung führt, kann das Sehvermögen bei der Mehrheit der Patienten unter einer Anti-VEGF-Therapie nicht nur erhalten, sondern auch wieder verbessert werden. So gelang es seit der Einführung der VEGF-Inhibitoren, die Wahrscheinlichkeit für eine Sehverschlechterung als Folge einer nAMD bis hin zur Erblindung um 41 % zu reduzieren [5]. Wesentliche Entwicklungen der letzten Jahre zielten darauf ab, die Praktikabilität der Anti-VEGF-Behandlung zu verbessern. Dazu zählen die Erforschung und Implementierung individualisierter Therapieregime ebenso wie die Entwicklung von Medikamenten mit verlängerter Wirkdauer [6–12]. Übergreifende Ziele sind es, Behandlungsintervalle besser planbar zu machen und längere Behandlungsintervalle sowie eine an den individuellen Bedarf angepasste Behandlung und eine gute Erkrankungskontrolle zu ermöglichen.

LÄNGERE BEHANDLUNGSINTERVALLE GEWÜNSCHT

Das entspricht auch den Wünschen und Erwartungen von Ärzten und Patienten. Zwar erzielt die Anti-VEGF-Therapie seit Jahren in randomisierten kontrollierten Studien bei der Mehrheit der Patienten sehr gute Ergebnisse und führt zu einer Verbesserung der Sehschärfe und der morphologischen Parameter [1, 2, 3]. Eine wesentliche Voraussetzung dafür ist allerdings eine konsequente Einhaltung der Therapie, um langfristig ein gutes Sehvermögen zu erhalten. Dies geht mit einer hohen Behandlungslast für die Patienten (und die behandelnden Zentren) einher, wie eine retrospektive Fallserie aus dem klinischen Alltag zeigt [13]. Diese verglich die 10-Jahres-Egebnisse einer Kohorte unter vorwiegender pro re nata (PRN-)Behandlung mit denen einer Kohorte unter überwiegender Behandlung im „Treat-and-Extend“- (T&E-)Regime. Während die PRN-Kohorte im Verlauf der zehnjährigen Behandlung etwa 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert verlor, wurde in der T&E-Kohorte das Sehvermögen über zehn Jahre auf einem recht hohen Niveau von durchschnittlich etwa 60 ETDERS-Buchstaben weitgehend stabil erhalten. Allerdings erhielten die Patienten im T&E-Regime zwischen den Jahren 3 und 7 etwa doppelt so viele Injektionen wie die Kohorte im PRN-Regime. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei konsequenter Anwendung der Anti-VEGF-Therapie auch im klinischen Alltag langfristig eine Visusstabilisierung möglich sei, die Patienten dafür allerdings einen entsprechenden Behandlungsaufwand in Kauf nehmen müssten. Dieser belastet sowohl Patienten als auch Ärzte und geht mit dem Risiko von Nichtadhärenz einher, die wiederum zu einer suboptimalen Kontrolle der Erkrankung und zu Sehkraftverlusten führen kann [14, 15]. Es ist daher nicht weiter verwunderlich, dass sich sowohl Patienten als auch Ärzte neue Lösungen wünschen, um die Behandlungslast zu reduzieren. So gaben in der globalen Barometer-Befragung zur Versorgungssituation von Patienten mit Netzhauterkrankungen 73 % der befragten nAMD-Patienten an, ihnen seien längere Zeiträume zwischen den Behandlungen ohne Sehkraftverluste wichtig [16]. Gleichzeitig gaben auch 88 % der Augenärzte an, dass die Häufigkeit der Behandlung zu viel sein kann (■ **Abb. 1**).

AUGENÄRZTLICHE VERSORGUNG UNTER DRUCK

Hinzu kommt, dass schon heute steigende Patientenzahlen bei gleichzeitig zunehmendem Fachärztemangel die augenärztliche Versorgung vor große Herausforderungen stellen: Immer mehr Patienten stehen immer weniger Ärzten gegenüber – und eine weitere Zuspitzung der Situation ist zu erwarten. Grund dafür ist der



der nAMD-Patienten denken:
„Längere Zeiträume zwischen den Behandlungen ohne Sehkraftverlust sind wichtig.“



der Augenärzte denken:
„Die Häufigkeit der Behandlung kann zu viel sein.“



Hohe Behandlungslast

Perspektive der Patienten



Belastung durch **viele Termine**; regelmäßige Krankheitskontrollen und mögliche Verschlechterung des Sehvermögens im Laufe der Zeit

Perspektive des Arztes



Belastung durch das Management von Ressourcen und Klinikkapazitäten für eine gute Versorgung

demografische Wandel, der die Problematik gleich von zwei Seiten befeuert: So ist in Deutschland bereits jede fünfte Person mittlerweile älter als 66 Jahre [17]. Damit treten die starken Jahrgänge der „Babyboomer-Generation“ in das Alter ein, in dem sie zunehmend von altersbedingten Erkrankungen wie der nAMD betroffen sein werden. Europaweit wird aufgrund der alternden Bevölkerung bis 2050 ein Anstieg der nAMD-Prävalenz auf 77 Millionen erwartet [18]. Demgegenüber steht eine immer kleiner werdende Ärzteschaft: Fast 60 % der Augenärzte sind heute bereits 50 Jahre oder älter und werden innerhalb der nächsten Jahre aus dem aktiven Berufsleben ausscheiden [19] (■ **Abb. 2**). Daher sind innovative Lösungen gefragt, die zukünftig eine adäquate augenärztliche Versorgung ermöglichen. Auch in diesem Zusammenhang sind Therapieoptionen wünschenswert, die bei vergleichbarem Visusgewinn verlängerte Behandlungsintervalle ermöglichen, für gute Planbarkeit und eine reduzierte Behandlungslast sorgen und so dazu beitragen, diese Herausforderungen zu meistern und eine adäquate Versorgung aufrechtzuerhalten.

Abbildung 1

Hohe Belastung sowohl für Patienten als auch Zentren einhergehend mit einer Anti-VEGF-Therapie erschwert deren konsequente Einhaltung [16, 15]

Abbildung 2

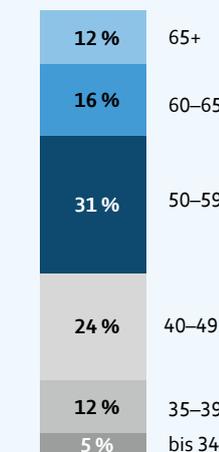
Herausforderung demografischer Wandel in der augenärztlichen Versorgung: mehr nAMD-Patienten stehen weniger Augenärzten gegenüber [18]

Entwicklung der nAMD-Prävalenz in Europa



ca. **67 Mio.** AMD-Patienten 2015
ca. **77 Mio.** AMD-Patienten 2050

Altersstruktur bei Augenärzten in Deutschland



Fast **60 %** sind ≥ 50 Jahre.

VERSCHIEDENE ANTI-VEGF-MEDIKAMENTE VERFÜGBAR

Heute steht in Deutschland mit Ranibizumab, Aflibercept, Brolucizumab und Faricimab eine breite Palette verschiedener, von der EMA zugelassener Originalpräparate sowie auch Biosimilars zur Behandlung der nAMD zur Verfügung [20].

Die Wirkstoffe unterscheiden sich u. a. hinsichtlich ihrer Dosis, Halbwertszeit und Bindungsaffinität sowie im Hinblick auf die adressierten Bindungsziele. Während Ranibizumab und Brolucizumab ausschließlich gegen VEGF-A gerichtet sind, bindet der bispezifische Antikörper Faricimab zusätzlich zu VEGF-A auch Angiopoetin-2 [21, 22, 23]. Dies zielt darauf ab, die Gefäßpermeabilität und Entzündung zu reduzieren sowie die Angiogenese zu hemmen und eine Gefäßstabilität zu fördern [23]. Im Vergleich zu den anderen Anti-VEGF-Medikamenten ist Aflibercept der einzige breit zugelassene Wirkstoff, der alle VEGFR-1-Liganden sowie den zentralen VEGFR-2-Liganden hemmt und zusätzlich zu VEGF-A auch den Plazentawachstumsfaktor („placenta growth factor“, PlGF) neutralisiert [21-33]. Wird der PlGF nicht abgefangen, so bleiben die über diesen Signaltransduktionsweg vermittelte Entzündungsreaktion und Leckage weiter bestehen [29]. Studien zum Einsatz der Originalpräparate haben unterschiedliche Behandlungsintervalle untersucht: So haben etwa die Studien TENAYA und LUCERNE gezeigt, dass Patienten mit nAMD unter Faricimab mit Injektionsintervallen von zwölf oder 16 Wochen ähnlich gute Ergebnisse erzielen konnten wie mit Aflibercept 2 mg in achtwöchigen Intervallen [11]. Allerdings durften in diesen Studien die Behandlungsintervalle in dem Vergleichsarm mit Aflibercept 2 mg nicht verlängert werden. Die ergänzende Stellungnahme der Fachgesellschaften hält dazu fest: „Hierbei ist aufgrund des Studiendesigns kein direkter Wirksamkeitsvergleich mit den anderen Wirkstoffen für die üblichen Behandlungsstrategien möglich. Auch die klinische Relevanz unterschiedlicher Therapieintervalle ist in zukünftigen Studien noch weiter zu klären. Für die Therapieentscheidung soll zudem das Sicherheitsprofil des jeweiligen Medikaments miteinbezogen werden, da besonders bei Brolucizumab intraokulare Entzündungen beobachtet wurden und für Faricimab noch keine längerfristigen Sicherheitsdaten vorliegen.“ [20]

DOSISERHÖHUNG EINES ETABLIERTEN WIRKSTOFFS

Aktuelle Weiterentwicklungen zielen darauf ab, den Wirkeffekt bei gleichzeitigem Erhalt der bekannten Wirkstärke zu verlängern. Dadurch können längere Behandlungsintervalle erreicht und so die Behandlungslast reduziert werden. Eine wichtige Stellschraube zur Verlängerung des Wirkeffektes im Auge ist eine hohe molare Dosis. Denn vereinfacht ausgedrückt dauert es bei einer initial höheren Dosis länger, bis die Anti-VEGF-Konzentration im Auge wieder soweit abgesunken ist, dass der Schwellenwert der VEGF-Suppression unterschritten wird – und dementsprechend verlängert sich die Wirkdauer. Ziel der Entwicklung von Aflibercept 8 mg war es, durch die im Vergleich zu Aflibercept 2 mg vierfache Dosis eine Verlängerung der wirksamen Konzentration des Medikamentes im Glaskörper zu erreichen und so den Anteil an Patienten mit verlängerten Behandlungsintervallen von 16 Wochen oder mehr noch weiter zu steigern.

VERGLEICHBARE WIRKSAMKEIT BEI WENIGER INJEKTIONEN

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept 8 mg in zwölf- und 16-wöchigen Intervallen wurde in der randomisierten, doppelmaskierten, 96-wöchigen Phase-III-Studie PULSAR bei über 1000 therapienaiven Patienten mit nAMD im Vergleich zu Aflibercept 2 mg in festen achtwöchigen Intervallen untersucht [12]. Direkt zu Beginn der Studie wurden die Patienten auf drei Behandlungsarme randomisiert: 2q8: Aflibercept 2 mg alle acht Wochen; 8q12: Aflibercept 8 mg alle zwölf Wochen, 8q16: Aflibercept 8 mg alle 16 Wochen. In allen drei Behandlungsarmen erhielten die Patienten zunächst drei initiale monatliche Uploadinjektionen. Direkt im Anschluss wurden die Patienten in den beiden Armen mit dem hochdosierten Präparat mit zwölfwöchigen oder 16-wöchigen Intervallen weiterbehandelt. Im ersten Jahr konnten die Intervalle in diesen beiden Armen je nach Krankheitsaktivität

gemäß vorab festgelegten Kriterien lediglich verkürzt werden. Erst im zweiten Behandlungsjahr war eine Intervallverlängerung möglich. Voraussetzung war, dass der Visus im Vergleich zu Woche 12 weniger als fünf Buchstaben verringert war und keine neuen Blutungen in der Makula oder Neovaskularisationen vorlagen. Zudem durfte keine intra- oder subretinale Flüssigkeit im zentralen Teilfeld der Netzhaut vorhanden sein. Die 2-Jahres-Daten (96 Wochen) bestätigen eine lang anhaltende Wirksamkeit der höheren Dosierung: Der primäre Endpunkt der Nichtunterlegenheit zwischen Aflibercept 2 mg und 8 mg bezüglich der Sehschärfe zu Woche 48 wurde erreicht. In beiden Behandlungsregimen mit dem hochdosierten Präparat erzielten die Patienten anhaltende Visusgewinne, die mit denen unter Aflibercept 2 mg in festen achtwöchigen Intervallen vergleichbar waren und bis Woche 96 aufrechterhalten wurden – und dies mit geringerer Injektionszahl.

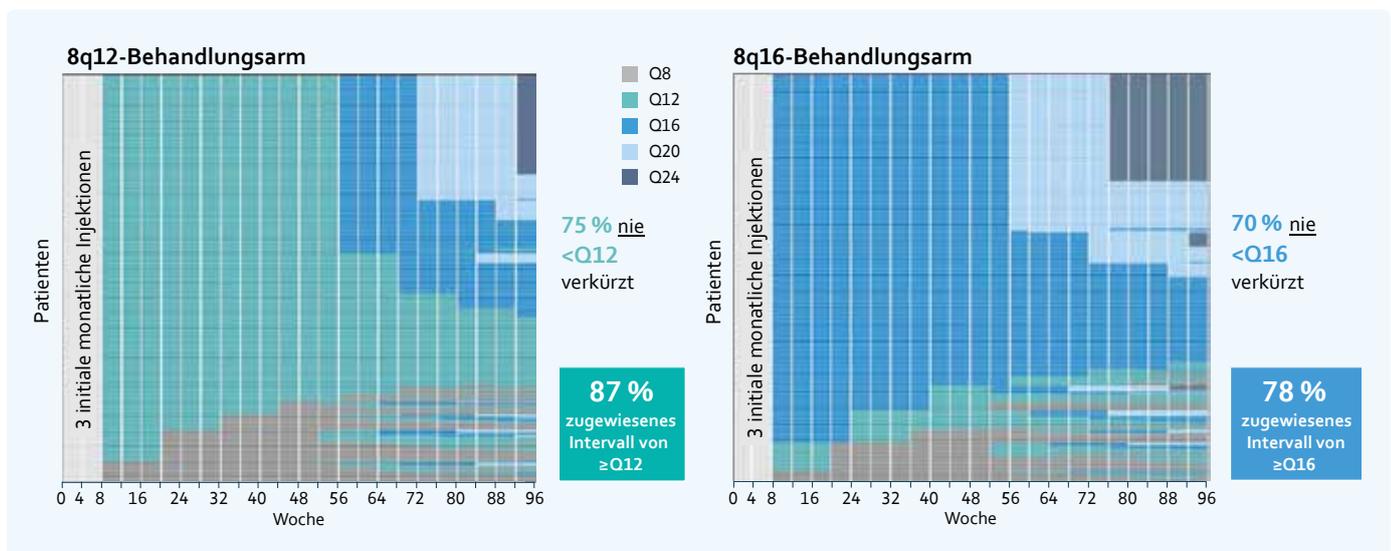
ZUGEWIESENE BEHANDLUNGSINTERVALLE BEIBEHALTEN

Zum Ende der Studie erreichten 88 % der Patienten unter dem hochdosierten Präparat ein zuletzt zugewiesenes Behandlungsintervall von zwölf Wochen oder länger, fast die Hälfte erreichte sogar 20-wöchige Intervalle. Zudem zeigte sich, dass die große Mehrheit der Patienten beider 8-mg-Arme trotz der frühen Intervallverlängerung nach dem initialen Upload (von vierwöchig direkt auf zwölf- oder 16-wöchig) über den gesamten Verlauf der Studie stabil mit diesen verlängerten Intervallen weiterbehandelt werden konnte (■ **Abb. 3**) [34]. Insgesamt legen die Daten nahe, dass Aflibercept 8 mg die Option bietet, die Mehrheit der Patienten mit nAMD mit einem Intervall von mindestens zwölf Wochen behandeln zu können. Zudem kann ein großer Teil der Patienten auch mit noch längeren Intervallen von bis zu 24 Wochen behandelt werden. Dieser unterschiedliche Behandlungsbedarf spiegelt auch die Erfahrungen aus dem klinischen Alltag wider: Das Sicherheitsprofil des hochdosierten Präparates entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Aflibercept 2 mg [31]. Neue unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Auch die Rate an Augeninnendruckanstieg oder intraokularen Entzündungen war nicht erhöht. Endophthalmitis, ischämische optische Neuropathie, okklusive Retinitis oder retinale Vaskulitis wurden unter dem hochdosierten Präparat gar nicht beobachtet [12].

Abbildung 3

Behandlungsintervalle im Verlauf: Die Mehrheit der Patienten unter hoher Wirkstoff-Dosis hat lange Intervalle beibehalten [34]

q8/Q8, q12/Q12, q16/Q16, q24/Q24:
q = geplante Intervalle
Q = tatsächliche Intervalle alle acht, zwölf, 16, 24 Wochen



ÜBER DREI JAHRE STABIL

Aktuelle Daten einer Verlängerungsstudie zeigen, dass die Ergebnisse unter der hohen Dosierung auch bis zu drei Jahren stabil aufrechterhalten werden können [35] (■ Abb. 4). Dabei wurden im Rahmen dieser Extensionsstudie auch die Patienten des 2-mg-Behandlungsarmes nach Woche 96 ohne vorherigen Upload auf eine Behandlung mit 8 mg Aflibercept in einem zwölfwöchigen Intervall umgestellt. Auch in dieser Gruppe konnte der Visus bis zu Woche 156 auf einem hohen Niveau bei reduzierter Behandlungslast erhalten werden: Acht von zehn dieser unter 2 mg vorbehandelten Patienten erreichten mit dem hochdosierten Präparat ein Intervall von zwölf Wochen oder länger. Zudem wurde bei allen Patienten – in Übereinstimmung mit der Visusentwicklung – auch eine zügige und länger anhaltende Abnahme der zentralen Netzhautdicke beobachtet, die über den gesamten dreijährigen Verlauf beibehalten wurde.

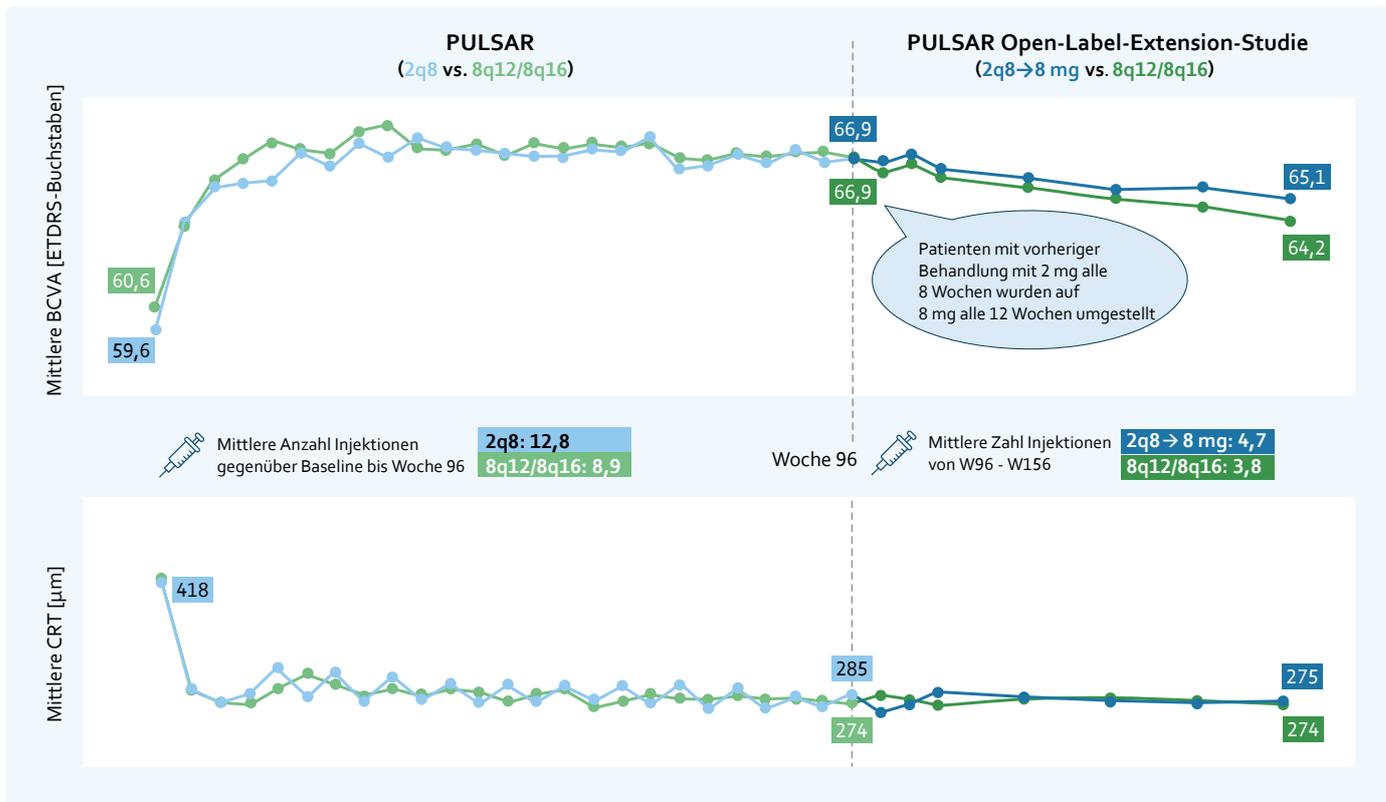


Abbildung 4
Funktionelle und anatomische Ergebnisse im Verlauf von drei Jahren (bis Woche 156) [35]

Abkürzungen
BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe
ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
CRT = zentrale Netzhautdicke
q8, q12, q16 = geplante Behandlungsintervalle von acht, zwölf, 16 Wochen

RASCHE TROCKNUNG – HINWEIS FÜR LANGE INTERVALLE

Dabei ist insbesondere der Blick auf die Flüssigkeitskontrolle im frühen Behandlungszeitraum interessant: So wurde unter dem hochdosierten Präparat im Vergleich zu Aflibercept 2 mg eine signifikant raschere und überlegene Trocknung der Makula erzielt. Dies zeigt die Analyse zum Anteil der Patienten ohne Flüssigkeit im zentralen Teilfeld der Netzhaut („center subfield“, CSF) (■ Abb. 5) [36]: Nach der Uploadphase (zu Woche 16), in der alle Patienten dreimal monatlich behandelt worden waren, erreichten 63 % der Patienten unter dem hochdosierten Präparat eine trockene Makula, signifikant mehr als unter Aflibercept 2 mg (52 %; p = 0,0002). Dieser Anteil konnte weiter gehalten werden. Auch zu Woche 48 erreichten 69 % der Patienten mit dem hochdosierten Präparat eine trockene Makula (vs. 59 % unter Aflibercept 2 mg) [12] bei weniger Injektionen. Zudem zeigt eine Post-hoc-Analyse, dass eine schnellere Trocknung der Makula während der initialen Behandlungsphase als ein potenzieller Biomarker für die Vorhersage dienen kann, dass Patienten mit nAMD verlängerte Behandlungsintervalle unter Aflibercept 8 mg erreichen [37]. So behielten rund 80 % der Patienten, die bereits in Woche 4 keine Flüssigkeit mehr in der Netzhaut aufwiesen, ein 16-wöchiges Intervall bis

Woche 48 bei, gegenüber einem Anteil von 66 % bei Patienten, die in der ersten Behandlungsphase nie ohne Flüssigkeit waren. Patienten mit Restflüssigkeit in der initialen Behandlungsphase konnten dennoch zu einem erheblichen Anteil ein 16-Wochenintervall erreichen.

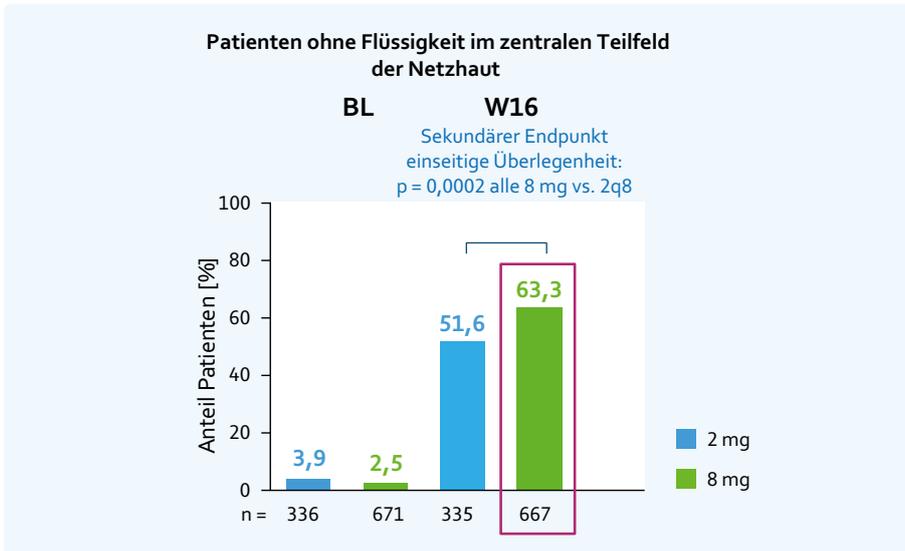


Abbildung 5
Schnelle und überlegene Flüssigkeitskontrolle mit 8 mg vs. 2 mg nach drei Upload-Injektionen [12, 35]

MÖGLICHE GRÜNDE FÜR UNTERSCHIEDLICHES ANSPRECHEN

Derzeit versuchen verschiedene Forschungsvorhaben das unterschiedliche Ansprechen der Patienten mit nAMD auf eine Anti-VEGF-Therapie genauer zu untersuchen. Auch wenn Alter und genetische Faktoren als stärkste – allerdings nicht beeinflussbare – Risikofaktoren für das Auftreten von Spätstadien der AMD gelten, gibt es doch zuverlässige experimentelle und klinische Hinweise darauf, dass auch modifizierbare Faktoren wie z. B. körperliche Aktivität oder Rauchen sowie systemische Einflüsse über pro- und antiangiogene Faktoren im Blut die Erkrankung und deren Verlauf beeinflussen können [38, 39, 40] (■ **Abb. 6**). Mehrere Studien haben den Einfluss der Ernährung in diesem Zusammenhang beschrieben, wobei bestimmte Antioxidantien, Fischöle, mehrfach ungesättigte Fettsäuren und eine verminderte Vitamin-D-Zufuhr im Fokus stehen. Nun legen tierexperimentelle Untersuchungen sowie Blutanalysen von Patienten mit nAMD unter Anti-VEGF-Behandlung nahe, dass Saccharin eine schützende Rolle zu spielen und zu einer besseren Kontrolle der pathologischen Läsionen und einer Verringerung der Narbenbildung beizutragen scheint [41]. Möglicherweise hat Saccharin das Potenzial, pathologische VEGFR-1-induzierte Immunreaktionen über das RPE (retinales Pigmentepithel), das Saccharin im Blutkreislauf wahrnimmt, abzuschwächen.

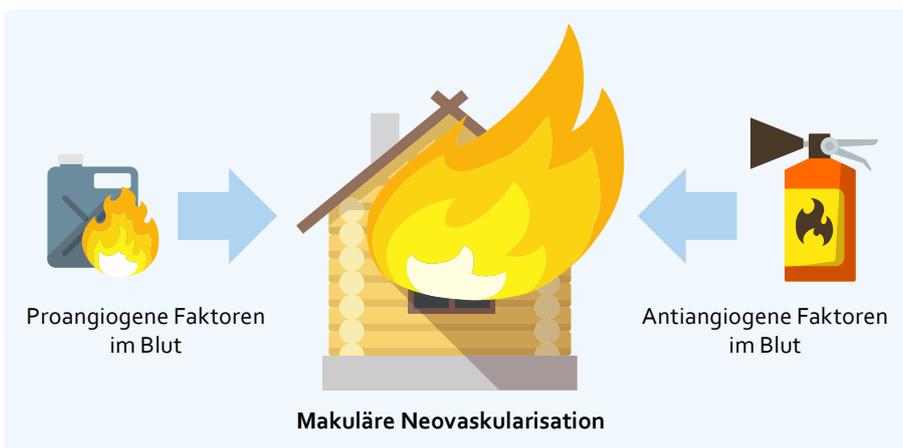


Abbildung 6
Illustrative Darstellung zum möglichen Einfluss systemischer Faktoren auf die Aktivität makulärer Neovaskularisationen

EINSATZ IM KLINISCHEN ALLTAG – BARRIEREN ADRESSIEREN

Im klinischen Alltag kann der Einsatz von Anti-VEGF-Medikamenten mit verlängerter Wirkdauer dazu beitragen, die Versorgung nun noch individueller auf die Bedürfnisse der Patienten abzustimmen und mögliche Hürden gegenüber der Behandlung zu überwinden. Diese können sehr unterschiedlich sein, wie die Barometer-Studie zeigt, die neue Evidenz zur Versorgungssituation von Patienten mit chronischen Netzhauterkrankungen liefert [16]. So ist etwa die Behandlungslast im klinischen Alltag auch in der deutschen Kohorte bei vielen Patienten mit nAMD hoch: Die Diagnose „nAMD“ bestand bei der überwiegenden Mehrheit (70 %) der befragten Patienten seit mindestens zwei Jahren, in der Hälfte der Fälle lag die Erkrankung bilateral vor. Viele dieser Patienten (44,5 %) waren bereits intensiv behandelt worden und hatten zwischen elf und 60 Anti-VEGF-Injektionen erhalten, etwas mehr als ein Fünftel sogar schon über 60 Injektionen [42]. In der globalen Barometer-Studie gab fast jeder zweite Patient an, die Belastung durch die Behandlung sei zu hoch [43]. Zudem nehmen viele der meist älteren und nur eingeschränkt mobilen Patienten auch den mit der Behandlung einhergehenden logistischen Aufwand durch An- und Abreise sowie die damit verbundenen Kosten als belastend wahr (■ **Abb. 7**). Auch die Sorge, Familie oder Freunden zur Last zu fallen, lange Wartezeiten während der Termine oder die Angst vor der Behandlung werden von etwa einem Viertel bis einem Drittel der Patienten in Deutschland als Behandlungshürde beschrieben [42].

Abbildung 7
Faktoren, die Behandlungsbarrieren für Patienten darstellen können [41]



BEHANDLUNG MASSSCHNEIDERN – BELASTUNG REDUZIEREN

Grundsätzlich kann eine längere Wirkdauer bei guten Visusergebnissen und einem vergleichbaren Sicherheitsprofil den Bedürfnissen aller Patienten mit nAMD entgegenkommen. So ergab eine Subgruppenanalyse, dass alle Patienten der PULSAR-Studie im Hinblick auf ihre Visusentwicklung und Behandlungslast gleichermaßen von einer Behandlung mit dem hochdosierten Präparat mit längerer Wirkdauer profitierten – unabhängig von ihrer Ethnie, von ihrem Visus oder der Netzhautdicke zu Baseline und ebenso unabhängig von Typ und Größe der vorliegenden makulären Neovaskularisationen [43, 44]. Daraus ergeben sich für den klinischen Alltag flexible Möglichkeiten zur Therapieoptimierung, um so sowohl bei therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten unabhängig von ihren individuellen Krankheitscharakteristika eine gute Erkrankungskontrolle und/oder reduzierter Behandlungslast zu erreichen. Auch im klinischen Alltag sind dazu direkt nach dem Upload Intervallverlängerung basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund auf bis zu 16 Wochen möglich [30]. Im Anschluss daran ist bei stabilem Befund auch eine weitere Intervallverlängerung auf bis zu fünf Monate möglich, wobei Kontrolluntersuchungen nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgen sollten.

FALLBEISPIEL: *therapienaive Patientin*

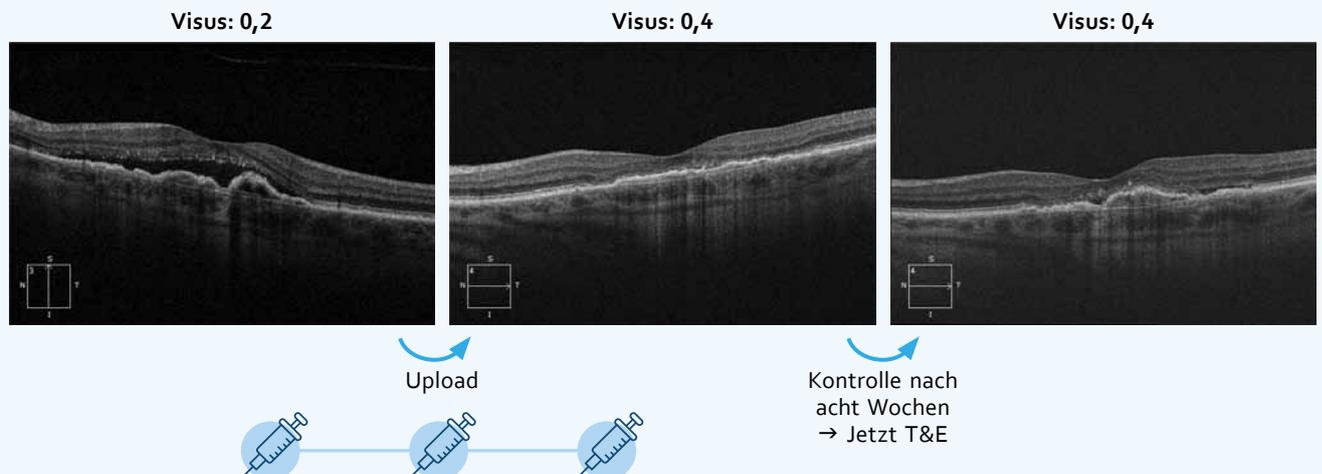
Die Möglichkeit, durch den Einsatz des hochdosierten Präparates bei Patienten mit nAMD eine rasche Trocknung der Netzhaut und eine gute Erkrankungskontrolle zu erreichen, zeigt der Fall einer 73-jährigen, therapienaiven Patientin mit nAMD (CB). Diese hatte seit vier Wochen eine Sehverschlechterung am linken Auge (Visus dezimal: 0,2) einhergehend mit erheblichen Metamorphopsien wahrgenommen (■ **Abb. 8**). Die Diagnostik mittels Fluoreszenzangiografie und optischer Kohärenztomografie (OCT) ergab das Vorliegen makulärer Neovaskularisationen sowie intraretinaler Flüssigkeit im Bereich der Makula. Zudem ergaben die Untersuchungen auch Hinweise auf das Vorliegen einer polypoidalen choroidalen Vaskulopathie, die möglicherweise eine intensivere Therapie erfordert [45]. Die hier getroffenen Handlungsentscheidungen orientieren sich im Wesentlichen an der Stellungnahme der Fachgesellschaften DOG, RG und BVA [20]. Bereits nach dem Upload mit drei monatlichen Injektionen war die intraretinale Flüssigkeit vollständig abgetrocknet. Auch funktionell zeigte sich ein schnelles Ansprechen: Der Visus war auf 0,4 dezimal angestiegen, zudem nahm die Patientin keinerlei Metamorphopsien mehr wahr. In der Kontrolluntersuchung nach acht Wochen zeigte sich – bei weiterhin stabilem Visus – allerdings erneut eine geringe Menge intraretinaler Flüssigkeit und somit weiterhin Krankheitsaktivität. Das Behandlungsintervall wurde daher zu diesem Zeitpunkt nicht über acht Wochen hinaus verlängert. Die Patientin befindet sich nun in kontrollierter Behandlung im „Treat-and-Extend“-Regime und hat wieder eine vollständige Abtrocknung der Makula bei weiterhin stabilem Visus erreicht.



Abbildung 8

Fallbeispiel einer therapienaiven Patientin mit nAMD mit Beginn einer Anti-VEGF-Behandlung mit Aflibercept 8 mg

Bilder mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Christian Brinkmann, Neubrandenburg



FALLBEISPIEL: *Anwendung bei vorbehandelten Patienten*

Eine weitere Gruppe stellen Patienten dar, die auf bislang verfügbare Standardtherapien nur unzureichend ansprechen und nicht über achtwöchige Intervalle hinauskommen. Hier bietet eine Umstellung auf Aflibercept 8 mg die Chance auf eine bessere Kontrolle der Krankheitsaktivität und auf längere Behandlungsintervalle, wie auch das folgende Fallbeispiel aus unserer Praxis zeigt (CB). Bei einem 85-jährigen Patienten mit nAMD und bestehender Pigmentepithelabhebung war auch nach zehn Anti-VEGF-Injektionen mit einem Off-Label-Präparat keine ausreichende Erkrankungskontrolle

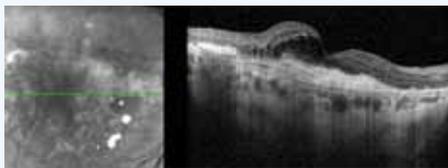


Abbildung 9

Fall einer vorbehandelten Patientin mit nAMD, bei der nach Umstellung auf Aflibercept 8 mg Krankheitskontrolle und Visussteigerung erreicht wurden

Dieser Patientenfall wurde mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Justus Garweg, Bern, zur Verfügung gestellt.

eingetreten. Unter achtwöchigen Intervallen kam es regelmäßig zu erneuter Krankheitsaktivität einhergehend mit einer Verschlechterung des Sehvermögens. Zudem hatte der Patient eine weite, umständliche Anreise und wünschte eine geringere Behandlungsbelastung. Nach Umstellung auf Aflibercept 8 mg war nach dreimaligem Upload die intraretinale Flüssigkeit vollständig abgetrocknet. Mittlerweile kann der Patient bei stabilem Visus auf hohem Niveau und trockener Makula mit zwölfwöchigen Intervallen behandelt werden. Ein weiteres Fallbeispiel zeigt, dass es wichtig ist, die Verlängerung der Behandlungsintervalle nach dem Upload auf die bestehende Krankheitsaktivität abzustimmen und diese auch entsprechend zu kontrollieren (■ **Abb. 9**). Langfristige Stabilität liegt erst vor, wenn eine vollständige Krankheitskontrolle erreicht ist, d. h. keine intraretinale Flüssigkeit mehr vorliegt. Insbesondere große Läsionen und eine chronische Aktivität, angezeigt durch bestehende Exsudate trotz regelmäßiger Anti-VEGF-Injektionen, sind Hinweise für einen hohen individuellen Behandlungsbedarf. In diesen Fällen können auch mit einem hochdosierten Präparat kürzere, an die Krankheitsaktivität und den Behandlungsbedarf angepasste Intervalle beibehalten werden, um zu einer besseren Erkrankungskontrolle beizutragen.

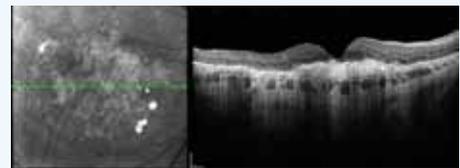


Aflibercept 8 mg x 5
Zuletzt zugewiesenes Behandlungsintervall:
10 Wochen

BCVA:
20/96



BCVA:
20/53



FAZIT

- Die nAMD ist eine chronische Erkrankung, die eine langfristige Therapie und konsequente Adhärenz der Patienten erfordert.
- Strukturelle, regionale, logistische Herausforderungen erschweren eine adäquate augenärztliche Versorgung.
- Länger wirksame und sichere Medikamente können helfen, diese Herausforderungen zu meistern.
- Länger wirksame Medikamente können den Anteil der Patienten mit geringerer Behandlungslast erhöhen und zu einer langfristig erfolgreichen Therapie beitragen.
- Beispiele aus dem klinischen Alltag zeigen, dass dies heute bereits möglich ist.

LITERATUR

1. Rosenfeld PJ et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419–1431
2. Brown DM et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2009; 116: 57–65
3. Heier JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537–2548
4. Schmidt-Erfurth U et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 1144–1167
5. Finger R et al. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration - a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC Ophthalmology* 2020 20: 294
6. Richard G et al. Scheduled versus Pro Re Nata Dosing in the VIEW Trials. *Ophthalmology* 2015; 122: 2497–2503
7. Ohji M et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther* 2020; 37: 1173–1187
8. Mitchell P et al. Efficacy and Safety of intravitreal aflibercept using a Treat-and-Extent regimen for neovascular age-related macular degeneration: the ARIES Study: A Randomized Clinical Trial. *Retina* 2021; 41: 1911–1920
9. Dugel PU et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 72–84
10. Dugel PU et al. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128: 89–99
11. Heier JS et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2022; 399(10326): 729–740
12. Lanzetta P et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2024; 403(10432): 1141–1152
13. Gillies M et al. Ten-Year Treatment Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration from Two Regions. *Am J Ophthalmol* 2020; 210: 116–124
14. Khachigian LM et al. Emerging therapeutic strategies for unmet need in neovascular age-related macular degeneration. *J Transl Med* 2023; 21: 133
15. Monés J et al. Initial VA gains can be maintained with more intensive/proactive approaches. Promising new treatments requiring less frequent injections/monitoring will help in the near future; meanwhile, better results could be achieved by changing the community mindset that contributes to undertreatment. *Ophthalmologica* 2020; 243: 1–8
16. Loewenstein A et al. Global Insights from Patients, Providers, and Staff on Challenges and Solutions in Managing Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther* 2025; 14: 211–228
17. Statistisches Bundesamt (Destatis). https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/_inhalt.html (Zugriff: April 2025)
18. Li JQ et al. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2020; 104: 1077–1084
19. Gesundheitsmarkt.de, 2021; <https://www.gesundheitsmarkt.de/anzahl-und-statistik-praxen-augenaerzte-deutschland/> (Zugriff: April 2025)
20. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand 2022
21. Novartis Europharm Limited. Beovu – summary of product characteristics. Februar 2020
22. Novartis Europharm Limited. Lucentis – summary of product characteristics. Oktober 2020
23. Fachinformation Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung; Vabysmo® 120 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.

24. Schubert W et al. Evaluation of Molecular Properties versus In Vivo Performance of Aflibercept, Brolucizumab, and Ranibizumab in a Retinal Vascular Hyperpermeability Model. *Transl Vis Sci Technol* 2022; 11: 36
25. Regula JT et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 1265–1288
26. Nieves B et al. The function of vascular endothelial growth factor *Biofactors* 2009; 35: 332–337
27. Autiero M et al. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1356–1370
28. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39: 469–478
29. Uemura A et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res* 2021; 84: 100954
30. Fachinformation Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung; Eylea® 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand Dezember 2024
31. Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche
32. Kanda A et al. Aflibercept Traps Galectin-1, an Angiogenic Factor Associated with Diabetic Retinopathy. *Sci Rep* 2015; 5: 17946
33. Papadopoulos N et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15: 171–185
34. Korobelnik J. et al. AAO 2023. 03.–06. November 2023. San Francisco, CA, USA
35. Wong TY. The Angiogenesis 2025. 08. Februar 2025. Virtuell
36. Patel PJ et al. EURETINA 2024. 19.–22. September 2024. Barcelona, Spanien
37. Chaudhary V et al. AAO 2023. 03.–. November 2023. San Francisco, CA, USA
38. Mitchell P et al. Age-related macular degeneration. *Lancet* 2018; 392(10153): 1147–1159
39. Fleckenstein M et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 31
40. Makin RD et al. Voluntary Exercise Suppresses Choroidal Neovascularization in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020; 61; 52.
41. Künzel SE, et al. Exploring the impact of saccharin on neovascular age-related macular degeneration: A comprehensive study in patients and mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65:5.
42. Herold TR et al. Patients' and doctors' perspectives on the challenges and opportunities of nAMD care: German results of the nAMD Barometer survey. DOG 2024 Poster
43. Gale RP et al. EURETINA 2023. 05.–08. Oktober 2023. Amsterdam, Niederlande. Verfügbar unter: <https://congresspublications.bayer.com/ophthalmology-conference-list/EURETINA-2023>
44. Mehta N, et al. ASRS 2024. 17. – 20. Juli 2024. Stockholm, Schweden
45. Mihalache A et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Regimens for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Systematic Review. *Ophthalmologica* 2023; 246 (3-4): 245–254

Referenten

Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Zeitz
Leitender Oberarzt
Klinik für Augenheilkunde - Campus Benjamin Franklin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Dr. med. Christian Karl Brinkmann
Chefarzt der Klinik für Augenheilkunde
Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum
Klinik für Augenheilkunde
Allendstraße 30
17036 Neubrandenburg

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: ©dobok – Adobe Stock
Abbildung 6 unter Verwendung von: makrovector/freepik

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).



? Welche Aussage zur augenärztlichen Versorgung in Deutschland ist korrekt?

- Es gibt keine Herausforderungen, dies wird auch zukünftig so bleiben.
- Steigende Patientenzahlen bei sinkender Ärzteschaft erschweren eine adäquate Versorgung.
- Sinkende Patientenzahlen werden die augenärztliche Versorgung künftig erleichtern.
- Steigende Ärztezahlen werden die augenärztliche Versorgung künftig erleichtern.
- Moderne Medikamente und Methoden verkomplizieren die augenärztliche Versorgung unnötig.

? Welche Behandlungsbarrieren wurden von nAMD-Patienten in der Barometer-Studie beschrieben?

- Nur: zu hohe Belastung durch viele Termine und lange Wartezeiten
- Nur: eine zu beschwerliche An-/Abreise zu Terminen
- Nur: eine hohe finanzielle Belastung (Transportkosten/Parkgebühren)
- Nur: die Sorge, Familie und Freunde zu belasten
- Alle Antworten sind richtig.

? Was ergab eine retrospektive Analyse zum Sehvermögen von nAMD-Patienten nach zehn Jahren je nach eingesetztem Behandlungsregime?

- Der Visus ist bei Patienten mit überwiegender PRN-Behandlung besser.
- Mit der T&E-Behandlung ist die Visusstabilisierung auf hohem Niveau möglich, aber nur bei hoher Behandlungslast.
- Patienten mit überwiegender PRN-Behandlung gewannen im Mittel zehn Buchstaben, mit T&E-Behandlung gewannen sie im Mittel 15 Buchstaben.
- Mit PRN-Behandlung ist die Visusstabilisierung auf hohem Niveau auch unter geringer Behandlungslast möglich.
- Keine Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen

? Welche zugewiesenen Behandlungsintervalle erreichten Patienten zu Woche 96 der PULSAR-Studie mit dem hochdosierten Anti-VEGF-Präparat?

- Alle erreichten 20 Wochen oder länger.
- Alle erreichten zwölf Wochen oder länger.
- 88 % zwölf Wochen oder länger
- 47 % zwölf Wochen oder länger
- 88 % 20 Wochen oder länger

? Was zeigten die 3-Jahres-Ergebnisse (156 Wochen) der PULSAR-Verlängerungsstudie?

- Das hochdosierte Anti-VEGF-Präparat darf nicht länger als 24 Monate angewendet werden.
- Bei dreijähriger Anwendung steigt die Rate an intraokularen Entzündungen deutlich.
- Alle Patienten konnten die Behandlung nach drei Jahren als geheilt beenden.
- Eingangs erzielte Visusgewinne und eine reduzierte Netzhautdicke konnten über drei Jahre bei reduzierter Behandlungslast aufrechterhalten werden.
- Erhalt von Visusgewinnen und reduzierter Netzhautdicke war im dritten Jahr nur mit deutlich steigender Injektionszahl möglich.

? Gibt es potenzielle Biomarker zur Prognose des Injektionsbedarfes?

- Rasche Trocknung der Makula während des Uploads
- Nein
- Hoher Ausgangsvisus
- Geringe Netzhautdicke
- Vorliegen des MNV-Typ 3

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche nAMD-Patienten können von einem hochdosierten Anti-VEGF-Präparat profitieren?

- Alle Patienten, für die eine Anti-VEGF-Behandlung indiziert ist
- Nur Patienten mit einem schlechten Ausgangsvisus $<0,2$ dezimal
- Nur Patienten mit MNV-Typ 3
- Nur seit mindestens zwei Jahren vorbehandelte Patienten
- Nur therapienaive Patienten

? Welche Aussage ist korrekt?

- Möglicherweise kann Saccharin im Blut bei AMD eine schützende Rolle spielen.
- Nur genetische Faktoren erklären das unterschiedliche Ansprechen bei nAMD.
- Systemische Faktoren haben keinerlei Einfluss auf die AMD.
- Das Risiko für nAMD kann nur durch exzessives Rauchen reduziert werden.
- Das Risiko für nAMD kann nur durch Verzicht auf körperliche Aktivität gesenkt werden.

? Was ist beim Einsatz von Aflibercept 8 mg bei therapienaiven Patienten zu beachten?

- Bei entsprechender Krankheitskontrolle ist nach dreimaligem monatlichen Upload eine direkte Umstellung auf zwölf-/16-wöchige Intervalle möglich.
- Patienten müssen nach dem Upload direkt auf 16-wöchige Intervalle umgestellt werden.
- Patienten müssen nach dem Upload direkt auf zwölfwöchige Intervalle umgestellt werden.
- Initial sollte ein Upload aus fünf monatlich aufeinanderfolgenden Injektionen erfolgen.
- Initial müssen monatliche Injektionen bis zur vollständigen Krankheitskontrolle erfolgen, erst danach Intervallverlängerung.

? Was ist bei vorbehandelten Patienten für den Einsatz von Aflibercept 8 mg zu bedenken?

- Es ist unbedingt auf einen Upload zu verzichten.
- Patienten sollten vor Umstellung mindestens zwei Jahre vorbehandelt sein.
- Patienten sollten erst bei einem Visus $<0,3$ (Dezimal) umgestellt werden.
- Alle Antworten sind richtig.
- Auch vorbehandelte Patienten können mit Aflibercept 8 mg längere Behandlungsintervalle erreichen.