



Bedeutung der Pharmakokinetik und -dynamik von Anti-VEGF-Medikamenten für das maßgeschneiderte Patientenmanagement in der klinischen Praxis

Prof. Dr. Thomas Langmann, Universitätsklinikum Köln;
Prof. Dr. Matus Rehak, Universitätsklinikum Leipzig

Zusammenfassung

Seit Jahren sind in der Medikamentenentwicklung Computersimulationen etabliert, um Therapieeffekte möglichst genau voraussagen zu können und um abzuschätzen, wie sich unterschiedliche Eigenschaften verschiedener Medikamente auf deren Wirkdauer auswirken können. Gemeinsam mit klinischen Ergebnissen können diese Erkenntnisse genutzt werden, um im klinischen Alltag möglichst maßgeschneiderte Therapien mit angepasster Behandlungsfrequenz anzuwenden und so zu einer besseren Adhärenz beizutragen.

Lernen Sie in dieser Fortbildung, wie sich die Eigenschaften verschiedener Anti-VEGF-Medikamente unterscheiden und wie sich mit einer Computersimulation deren Wirkdauer vorhersagen lässt. Erfahren Sie außerdem, welche Auswirkungen bestehende Restflüssigkeiten bestimmter Netzhautkompartimente auf den Visus haben können und wie sich mit einem Treat and Extend (T&E)-Konzept auch ohne komplette Flüssigkeitsresolution lange Therapieintervalle und gute Visusergebnisse erzielen lassen.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ wichtige Moleküleigenschaften von Ranibizumab, Brolicizumab und Aflibercept,
- ✓ die Bedeutung der Halbwertszeit für eine optimale Dosierungsfrequenz,
- ✓ die voraussichtlichen Suppressionszeiten verschiedener Anti-VEGF-Medikamente,
- ✓ mögliche Effekte von intraretinaler bzw. subretinaler Flüssigkeit auf den Visus,
- ✓ ein Fallbeispiel aus dem klinischen Alltag, in dem mit einem T&E-Schema 16-wöchige Therapieintervalle und stabile Visusergebnisse erzielt wurden.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform 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.

Weitere Anerkennungen finden Sie in der Online-Kursbeschreibung.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



Computersimulationen sind in der Medikamentenentwicklung etabliert, um z. B. Wirkdauer und -effekt abzuschätzen und so die optimale Dosierungsfrequenz zu ermitteln.

Hohe Potenz und hohe Bindungsaffinität eines Wirkstoffes können zu einer längeren Wirkdauer führen.

EINEITUNG

In vielen Bereichen des Lebens – z. B. im Flugsimulator oder bei Crashtests – spielt man heute Situationen vorher am Computer durch, um Gefahren vorzusagen und diese möglichst zu vermeiden. Auch in der Medikamentenentwicklung sind auf mathematischen Modellen basierende Computersimulationen etabliert, mit deren Hilfe u. a. untersucht werden kann, wie sich unterschiedliche Medikamenteneigenschaften auf Wirkdauer oder -effekt auswirken können. So kann zum Beispiel die optimale Dosierungsfrequenz für ein bestimmtes Medikament vorhergesagt werden, um Nebenwirkungen ebenso zu vermeiden wie den unnötigen Medikamenteneinsatz. In der Augenheilkunde spielen dabei auch die Verteilung im Auge und seine Elimination eine wesentliche Rolle. Nach der Injektion diffundiert der Wirkstoff zunächst im Glaskörper bis hin zum hinteren Pol der Netzhaut. Dort breitet sich das Medikament innerhalb der Netzhautschichten und bis in die Aderhaut aus. Die Elimination kann prinzipiell auf zwei Wegen erfolgen: Während große, hydrophile Moleküle vor allem im Vorderabschnitt über das Kammerwasser und dementsprechend über den Blutkreislauf der Uvea eliminiert werden, verlassen hochpermeable lipophile Moleküle das Auge vor allem über die Blut-Retina-Schranke und die Blutversorgung der Aderhaut [1–5]. Je nach ihren Moleküleigenschaften können die Medikamente zwischen Injektion und Elimination am Zielort unterschiedliche Wechselwirkungen mit dem Körper eingehen, die sich mittels Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) beschreiben lassen.

MOLEKÜLEIGENSCHAFTEN BEEINFLUSSEN WECHSELWIRKUNG MIT KÖRPER

Dabei beschreibt die Pharmakokinetik, vereinfacht gesagt, was der Körper mit dem Wirkstoff macht, während sich die Pharmakodynamik damit beschäftigt, was der Wirkstoff mit dem Körper macht [6]. Die Pharmakokinetik erfasst somit, wie ein Medikament im zeitlichen Verlauf vom Körper aufgenommen, verteilt, in den Stoffwechsel eingeschleust und vom Körper wieder ausgeschieden wird, während die Pharmakodynamik die Effekte einer Therapie oder auch deren unerwünschte Ereignisse untersucht. Beide, Pharmakokinetik und -dynamik, werden prinzipiell durch fünf molekulare Eigenschaften eines Medikamentes beeinflusst: Dazu zählen die Konzentration, d. h. die Dosierung oder auch molare Dosis des Medikamentes, die Ladung, die Wirkstärke oder Potenz, die Molekülgröße und die Bindungsaffinität (K_D) [7–9]. Von diesen Eigenschaften beeinflussen insbesondere die Konzentration, die Wirkstärke (Potenz) und die Bindungsaffinität ganz entscheidend, wie ein Medikament an seinem Zielort interagiert – z. B. ein intravitrealer Anti-VEGF-Wirkstoff im Netzhautgewebe [10]. Dabei beschreibt die Bindungsaffinität, wie gut ein Wirkstoff an sein Zielmolekül bindet, während die Wirkstärke oder Potenz die minimale Konzentration darstellt, die notwendig ist, um einen gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen. Von einem Wirkstoff mit einer höheren Potenz oder Wirkstärke reicht dementsprechend eine niedrigere minimale Konzentration aus, um in den therapeutisch wirksamen Bereich zu gelangen. Dementsprechend könnte einer Hypothese zufolge z. B. die hohe Potenz und hohe Bindungsaffinität von Aflibercept dessen längere VEGF-Suppression erklären [8, 11].

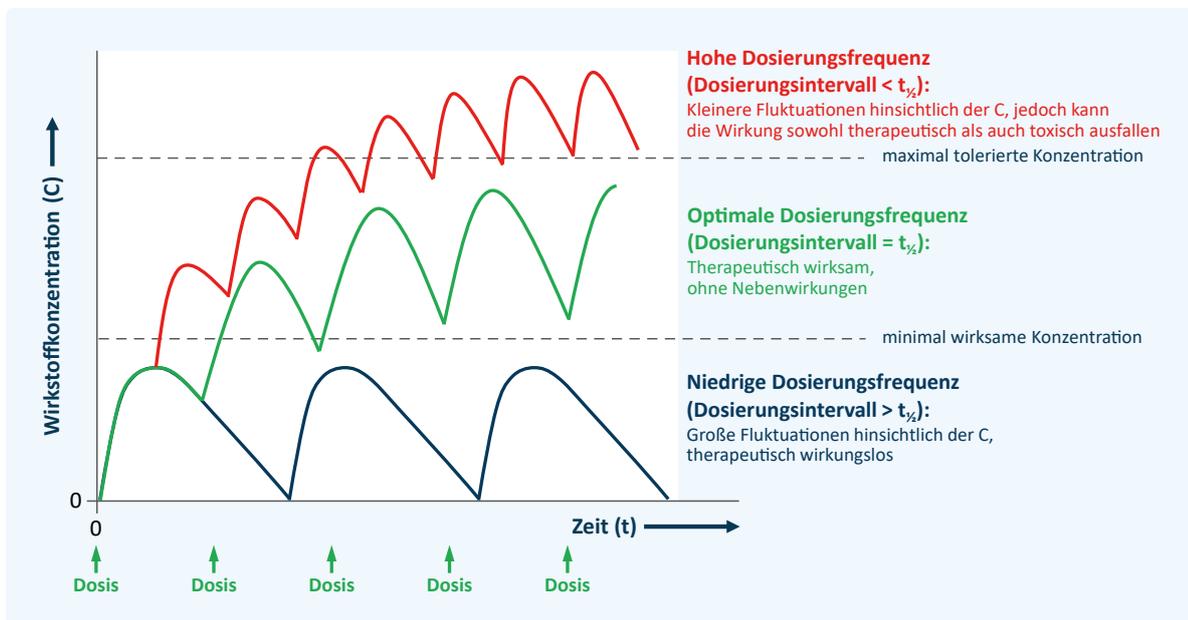
OPTIMALE DOSIERUNGSFREQUENZ ERGIBT SICH DURCH HALBWERTZEIT

Wie lange ein Medikament im Auge tatsächlich eine Wirkung entfalten kann, wird wiederum im Wesentlichen durch die drei Schlüsselfaktoren molare Dosis, Bindungsaffinität und Halbwertzeit beeinflusst. Bei dieser handelt es sich um die Zeit, nach der noch etwa die Hälfte eines Medikamentes im Gewebe vorhanden ist. Während Medikamente mit einer kurzen Halbwertzeit schnell im Gewebe abgebaut werden, können solche mit langer Halbwertzeit eine längere Wirkdauer erzielen.

Die Halbwertszeit ist auch ein wichtiger Parameter, um die optimale Dosierungsfrequenz eines Medikamentes zu ermitteln (● **Abb. 1**) [12]. Typischerweise kommt es nach Verabreichung eines Medikamentes zunächst zu einem schnellen Anfluten bis zu einer gewissen Wirkstoffkonzentration und anschließend zu einem langsamen Abfallen der Konzentration am Wirkort über die Zeit. Um die optimale Dosierungsfrequenz zu ermitteln, sind zwei Konzentrationsschwellen entscheidend: Zum einen die minimal wirksame Konzentration, d. h. die für den gewünschten therapeutischen Effekt mindestens erforderliche Konzentration. Zum anderen die maximal sichere Konzentration, die möglichst nicht überschritten werden sollte, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Ziel ist es, die Dosierungsfrequenz so zu wählen, dass die erreichte Wirkstoffkonzentration über einen möglichst langen Zeitraum zwischen diesen beiden Konzentrationsschwellen liegt, um so Unter- und Überdosierung zu vermeiden. Bei einer zu niedrigen Dosierungsfrequenz ist das Therapieintervall deutlich länger als die Halbwertszeit (Abb. 1, dunkelblaue Kurve). Dadurch kommt es zu einer ausgeprägten Fluktuation der Wirkstoffkonzentration im Auge. Zudem wird die minimal wirksame Konzentration gegebenenfalls nicht erreicht, und die Medikamentenkonzentration liegt in einem wirkungslosen therapeutischen Bereich. Bei einer zu hohen Dosierungsfrequenz hingegen ist das Therapieintervall deutlich kürzer als die Halbwertszeit (Abb. 1, rote Kurve). Hier ergeben sich zwar nur sehr geringe Fluktuationen der Wirkstoffkonzentration, allerdings wird die maximal tolerierbare Konzentration gegebenenfalls überschritten, und neben dem therapeutischen Effekt können auch toxische Nebenwirkungen auftreten. Insgesamt kann daher festgehalten werden, dass sich die optimale Dosisfrequenz im Prinzip immer durch die Halbwertszeit ergibt (Abb. 1, grüne Kurve). So gelingt es, die Wirkstoffkonzentration über einen langen Zeitraum in einem Bereich zu halten, der therapeutisch wirksam ist und in dem kaum Nebenwirkungen auftreten.

Die Halbwertszeit ist ein wichtiger Parameter, um die optimale Dosierungsfrequenz zu ermitteln.

Abbildung 1
Das optimale Dosierungsintervall eines Medikamentes lässt sich mithilfe seiner Halbwertszeit ermitteln. Daten nach [12]



UNTERSCHIEDLICHE SUPPRESSIONSZEITEN

Weiterhin scheinen Anti-VEGF-Wirkstoffe unterschiedliche und individuell verschiedene Suppressionszeiten im Patienten zu entfalten, wie zwei observationelle Studien zeigen. So ergab eine Analyse von 27 Vorderkammerproben, die direkt vor einer erneuten Injektion bei Patienten mit neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration (nAMD) entnommen wurden, dass Aflibercept die wässrigen VEGF-A-Konzentrationen mit einer mittleren Dauer von 71 Tagen bis unter das untere Detektionslimit (<4 pg/ml) supprimiert, wobei sich individuell Unterschiede zeig-

Für Aflibercept wurde die in einem PK/PD-Modell berechnete mittlere Suppressionszeit von 71 Tagen auch in einer observationellen Studie festgestellt.

ten [13]. In einer weiteren prospektiven observationellen Studie mit 83 Augen von nAMD-Patienten wurde für Ranibizumab eine mittlere Suppressionsdauer von 36 Tagen mit ebenfalls individuellen Unterschieden ermittelt [14]. Auch wenn diese Ergebnisse aus zwei separaten Beobachtungsstudien mit entsprechenden Limitationen (u. a. keine Randomisierung, kleine Patientenzahl, keine präzisen, vordefinierten Zeitpunkte der Probenentnahme, keine Erhebung von Sicherheitsdaten, der Netzhautdicke und der Sehfähigkeit) stammen und daher mit Vorsicht interpretiert und nicht direkt verglichen werden sollten, so kann dennoch festgehalten werden, dass unter Ranibizumab für etwa 36 Tage eine potente VEGF-Suppression ermittelt werden konnte. Für Aflibercept wurde eine mittlere Suppressionszeit von 71 Tagen festgestellt, was bedeutet, dass sich der Großteil der Aflibercept-Patienten mit den in der Fachinformation empfohlenen achtwöchigen Injektionsintervallen in einer sicheren VEGF-Suppression befindet. Auch eine PK/PD-Modellierung für Aflibercept hatte ebenfalls eine mittlere Suppressionszeit von 71 Tagen für Aflibercept berechnet und somit bereits eine sehr robuste Vorhersage genau dieses Suppressionszeitraumes erbracht [15].

PK/PD-MODELLIERUNG VERSCHIEDENER ANTI-VEGF-MEDIKAMENTE

Allgemein kann eine PK/PD-Modellierung eingesetzt werden, um die Wirkdauer unterschiedlicher Anti-VEGF-Medikamente äußerst exakt abzuschätzen und um zu untersuchen, welchen Einfluss verschiedene Schlüsseleigenschaften auf das intraokular vorhandene Konzentrationsprofil des Anti-VEGF-Medikamentes über die Zeit und damit letztlich auch auf seine Wirkdauer haben. So führt z. B. eine Reduktion der Molekülgröße, der Bindungsaffinität oder der molaren Dosis jeweils zu einer kürzeren VEGF-Suppressionszeit. Wie in Tabelle 1 ersichtlich, die die Daten unterschiedlicher Studien zusammenfasst, unterscheiden sich die verschiedenen Anti-VEGF-Wirkstoffe hinsichtlich wesentlicher Schlüsseleigenschaften (● **Tab. 1**). So stellt Aflibercept mit 115 kDa das größte Molekül dar, gefolgt von Ranibizumab mit 48 kDa und Brolucizumab, das mit 26 kDa das kleinste Molekül ist [16, 17]. Auch hinsichtlich der Bindungsaffinität zeigen sich deutliche Unterschiede: Aflibercept weist eine hohe Bindungsaffinität für VEGF-A auf, wie die geringe Dissoziationskonstante für die Bindung von VEGF-A (K_D -Wert) von 0,5 pM zeigt [8]. Im Vergleich dazu liegen die entsprechenden K_D -Werte für Brolucizumab und Ranibizumab mit 28 pM und 46 pM deutlich höher und damit deren Bindungsaffinität entsprechend niedriger [8, 18]. Die berechneten Halbwertszeiten im Glaskörper liegen bei ca. neun Tagen für Aflibercept, sieben Tage für Ranibizumab und fünf Tage für Brolucizumab und stimmen mit den mittels ELISA-Messungen aus Vorderkammerproben ermittelten Halbwertszeiten gut überein [19–24].

Tabelle 1
Moleküleigenschaften von Anti-VEGF-Substanzen. Daten nach [8, 13, 14, 16-24]

†Für diese Studien wurden keine Sicherheits-
ergebnisse gemeldet.
Bitte beachten Sie: Angaben stammen aus
separaten, unabhängigen Studien und sollten
mit Vorsicht interpretiert werden; kein direk-
ter Vergleich.
#Annahme: Serumhalbwertszeit entspricht
vitrealer Halbwertszeit.
 K_D , Dissoziationskonstante; N/A, nicht verfüg-
bar; NHP, nicht-humaner Primat;
PD, Pharmakodynamik; PK, Pharmakokinetik;
VEGF, vascular endothelial growth factor

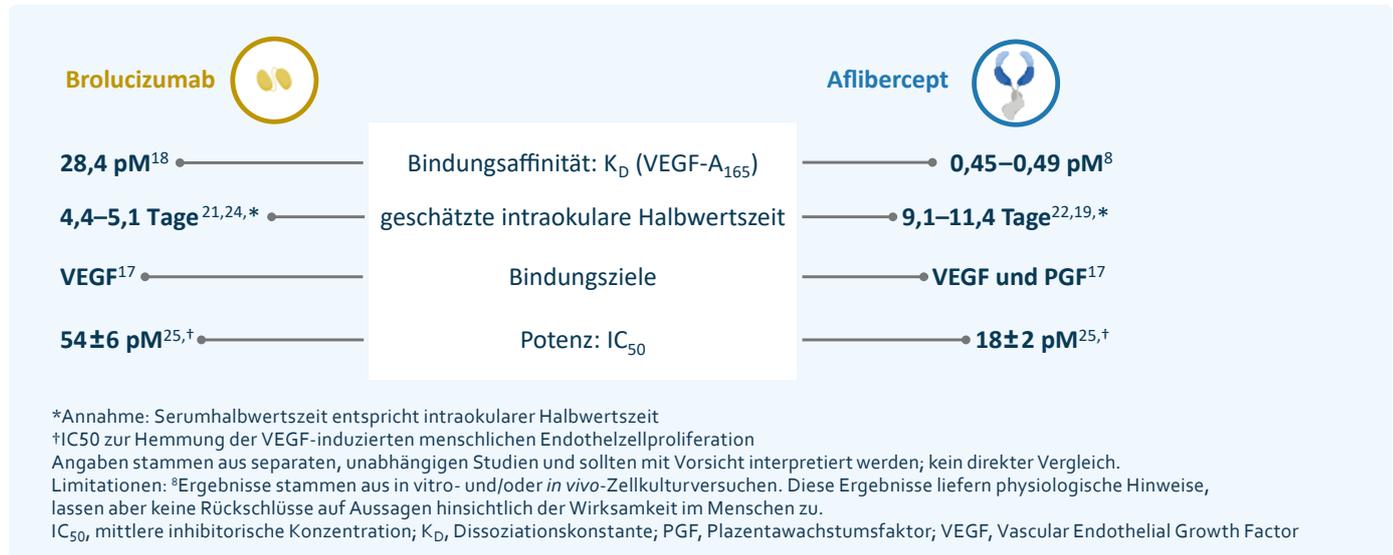
	Aflibercept	Ranibizumab	Brolucizumab
Molekulargewicht, kDa ^{16,17}	115	48	26
Bindungsaffinität, K_D für VEGF ₁₆₅ , pM	0,5 ⁸	46 ⁸	28 ¹⁸
VEGF Suppressionsdauer [†] , Tage	71 ¹³	36 ¹⁴	N/A
Berechnete intravitreale Halbwertszeit, Tage	9,1¹⁹	7,2²⁰	5,1²¹
Intravitreale Halbwertszeit im Kammerwasser und Serum (Bereich der publizierten Schätzwerte, Tage)	9–11 ^{19,22}	5,8–9 ^{20,23,24}	4,4–5,1 ^{#,21,24}

BROLUCIZUMAB UND AFLIBERCEPT IM VERGLEICH

Beim Vergleich der Moleküleigenschaften von Brolucizumab und Aflibercept ist – neben den gerade beschriebenen Unterschieden – auch die unterschiedliche Zahl der Bindungsziele zu beachten (● **Abb. 2**). Brolucizumab weist als Fragment eines spezifischen monoklonalen Antikörpers gegen VEGF-A lediglich ein Bindungsziel

auf. Aflibercept ist ein Trap-Molekül, das neben VEGF-A auch den Plazentawachstumsfaktor binden kann. Dieser ist dafür bekannt, Entzündungsprozesse im Auge zu fördern, sodass sich für Aflibercept potenziell auch eine immunmodulierende Wirkung ergibt. Auch hinsichtlich ihrer Wirkstärke bezüglich VEGF-A weisen die Substanzen Unterschiede auf. Der IC₅₀-Wert, d. h. die inhibitorische Konzentration, bei der 50 % des Zielmoleküls eliminiert ist, liegt für Brolucizumab bei etwa 50 pM und für Aflibercept bei 18 pM [25].

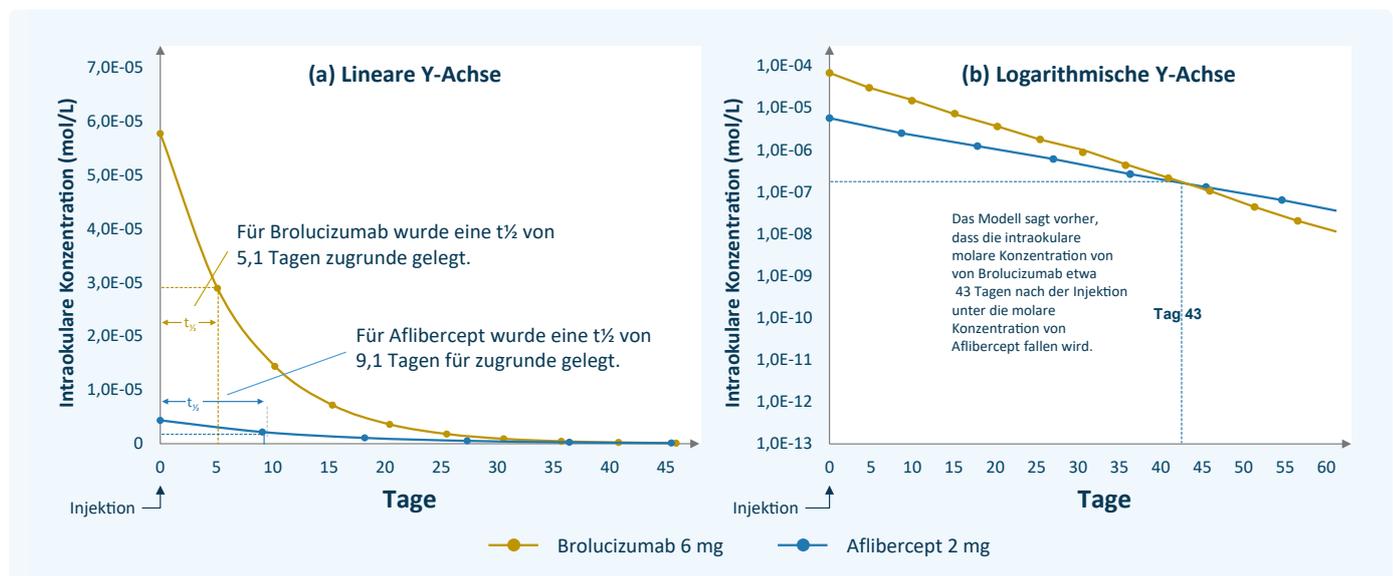
Abbildung 2
Moleküleigenschaften von Brolucizumab und Aflibercept im Vergleich. Daten nach [8, 17–19, 21, 22, 24, 25]



NACH 43 TAGEN GLEICHE WIRKSTOFFKONZENTRATION VORHERGESAGT

Um die intraokularen Konzentrationen von Brolucizumab und Aflibercept im Zeitverlauf zu simulieren, kann ein PK/PD-Modell mit diesen Daten „gefüttert“ werden [26]. Zunächst ist festzustellen, dass die molare Konzentration von Brolucizumab zum Zeitpunkt der Injektion etwa elffach höher liegt als die von Aflibercept. Ausgehend von den unabhängig berechneten Halbwertszeiten für Brolucizumab von etwa fünf Tagen und für Aflibercept von etwa neun Tagen (Tab. 1) können für beide Medikamente entsprechende Kurven für die Wirkstoffkonzentration im Zeitverlauf erstellt werden (● Abb. 3a). Während in einer linearen Darstellung nicht exakt ermittelt werden kann, zu welchem Zeitpunkt sich die beiden Kurven schneiden, lässt sich in einer logarithmischen Darstellung (● Abb. 3b) der Schnittpunkt der

Abbildung 3
Intraokulare PK-Modellierung von Brolucizumab und Aflibercept in linearer (a) und logarithmischer (b) Darstellung. Daten nach [26]
Modell der PK Dosisimulation basiert auf limitierten verfügbaren Daten und ist demzufolge mit Vorsicht zu interpretieren.
PK, Pharmakokinetik



Die Simulation liefert Hinweise darauf, dass die intraokularen Konzentrationen von Brolucizumab und Aflibercept etwa 43 Tage nach Injektion gleich sein werden und anschließend die Aflibercept Konzentration im Auge höher sein wird als die von Brolucizumab.

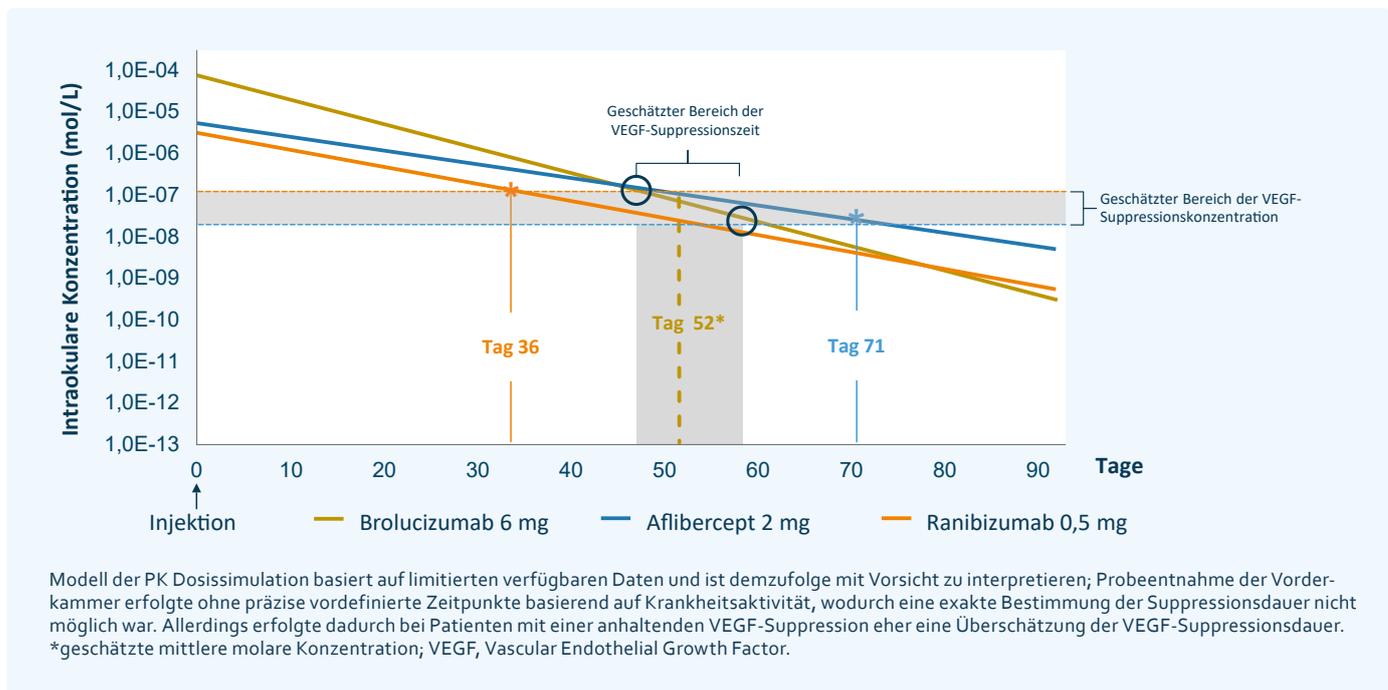
beiden Geraden für Aflibercept und Brolucizumab auf 43 Tage festlegen. Somit liefert diese Simulation Hinweise darauf, dass Brolucizumab zwar mit einer höheren Dosiskonzentration im Auge startet, die Konzentrationen von Brolucizumab und Aflibercept aber etwa zum Tag 43 im Auge gleich sein werden und anschließend die intraokulare Konzentration von Brolucizumab unter der von Aflibercept liegen wird.

HINWEISE AUF 19 TAGE LÄNGERE SUPPRESSIONSZEIT FÜR AFLIBERCEPT

Weiterhin kann anhand einer intraokularen PK-Modellierung auch die Suppressionszeit für Brolucizumab abgeschätzt werden [26]. Zunächst werden – basierend auf Ausgangskonzentrationen und geschätzten Halbwertzeiten – für die drei Wirkstoffe Ranibizumab, Aflibercept und Brolucizumab, wie gerade beschrieben, die intraokularen Konzentrationen im Zeitverlauf simuliert und logarithmisch dargestellt. Aus der Geraden der intraokularen Konzentration für Aflibercept und seiner Suppressionszeit von 71 Tagen ergibt sich der Schwellenwert für eine klinisch wirksame VEGF-Suppression durch Aflibercept (● Abb. 4, blau gepunktete Linie). Entsprechend lässt sich auch ein Schwellenwert für die Ranibizumab-Suppression ermitteln (Abb. 4, orange gepunktete Linie). Insgesamt kann so ein Bereich abgeschätzt werden, innerhalb dessen von einer ausreichenden Wirkstoffkonzentration zur VEGF-Suppression ausgegangen werden kann (Abb. 4, schattierter Bereich). Durch die Bestimmung der Schnittpunkte der Brolucizumab-Geraden mit diesem Bereich (Abb. 4, schwarze Kreise) wird für Brolucizumab ein VEGF-Suppressionsfenster von 48 bis 59 Tage vorhergesagt (Abb. 4, schattierter Bereich). Durch Berechnung des Zeitpunktes, zu dem die intraokulare molare Konzentration von Brolucizumab die mittleren Schwellenwerte der molaren VEGF-Suppressionskonzentration für Ranibizumab und Aflibercept kreuzt, kann für Brolucizumab eine mittlere VEGF-Suppressionszeit von 52 Tagen vorhergesagt werden. Basierend auf dieser Modellierung ist somit davon auszugehen, dass die klinisch wirksame Suppressionsschwelle, d. h. der Bereich, bei dem noch sicher VEGF unterdrückt wird, unter Brolucizumab 19 Tage früher erreicht wird als unter Aflibercept – was letztlich theoretisch auf eine voraussichtlich 19 Tage längere Wirkdauer von Aflibercept im Auge hinweist.

Abbildung 4

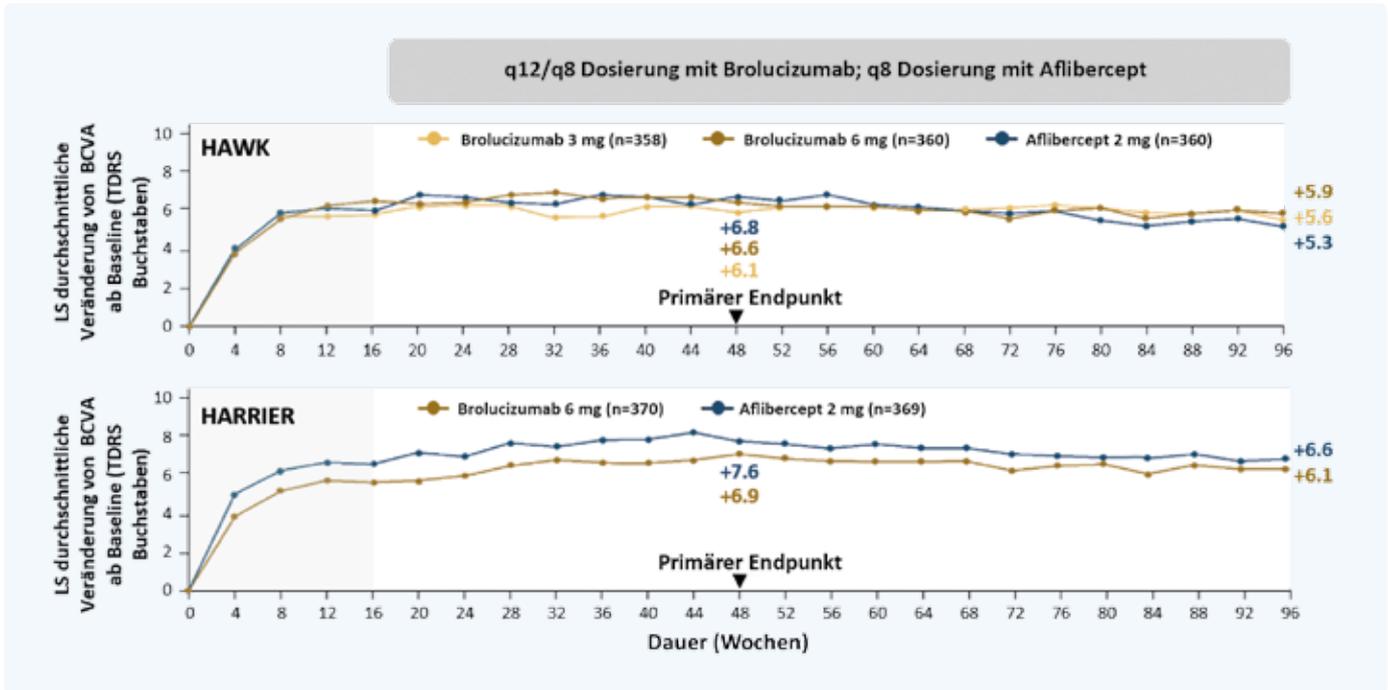
Simulation der intraokularen Konzentrationen von Brolucizumab, Aflibercept und Ranibizumab im Zeitverlauf. Die intraokulare PK-Modellierung liefert Hinweise auf unzureichende molare Konzentration von Brolucizumab für eine effektive VEGF-Suppression nach ca. 52 Tagen. Daten nach [13, 14, 26]



EINFLUSS UNTERSCHIEDLICHER WIRKSTOFFDYNAMIK AUF DAS PATIENTENMANAGEMENT

Welche Bedeutung haben diese molekularen Unterschiede verschiedener Anti-VEGF-Wirkstoffe nun in der klinischen Praxis? In den zweijährigen, randomisierten, doppelmaskierten und multizentrischen Studien HAWK und HARRIER wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Brolucizumab im direkten klinischen Vergleich mit Aflibercept untersucht [27]. Dabei wurde unter Brolucizumab eine um 30 % stärkere Abnahme retinaler Flüssigkeiten beobachtet als unter Aflibercept. Allerdings spiegelten sich diese besseren morphologischen Ergebnisse nicht in den funktionellen Ergebnissen wider: Beide Präparate erzielten im Mittel vergleichbare Sehschärfegewinne zu Woche 48 (primärer Endpunkt) sowie zu Woche 96 (● Abb. 5)

Abbildung 5
Visusentwicklung unter Brolucizumab und Aflibercept in den HAWK- und HARRIER-Studien. Daten adaptiert nach [27, 28]



[27, 28]. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz zwischen morphologischen und funktionellen Ergebnissen liefert eine differenziertere Betrachtung der retinalen Flüssigkeiten, da es für die Visusprognose eine wichtige Rolle zu spielen scheint, in welchem Kompartiment der Netzhaut Flüssigkeit vorliegt. Retinale Flüssigkeiten können sich intraretinal, d. h. innerhalb der sensorischen Netzhaut, oder subretinal, d. h. zwischen der sensorischen Netzhaut und dem retinalen Pigmentepithel (RPE), sowie unterhalb des RPE ansammeln (● Abb. 6) [29–31].

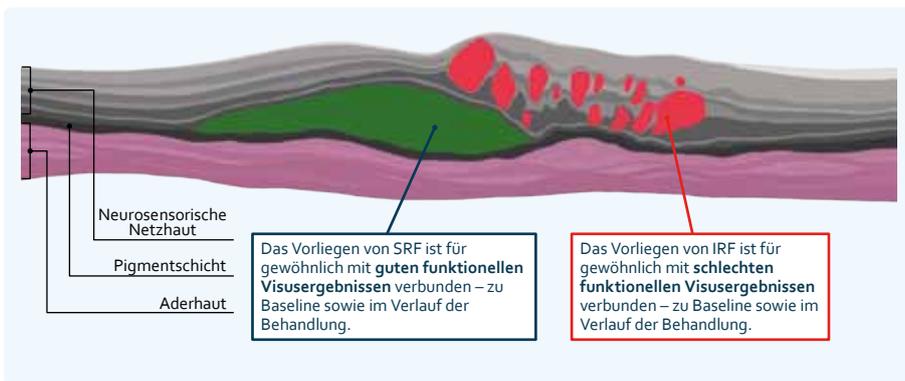


Abbildung 6
Flüssigkeitsansammlungen in verschiedenen Netzhautkompartimenten bei exsudativen Makuladerkrankungen. Hinweisen zufolge korreliert die Auflösung stabiler SRF nicht mit Visusergebnissen. *Modifiziert nach [29]
IRF, intraretinale Flüssigkeit; SRF, subretinale Flüssigkeit

IRF IST EIN UNGÜNSTIGER FAKTOR FÜR DIE VISUSENTWICKLUNG

Mehrere Studien liefern übereinstimmende Hinweise darauf, dass bestehende intraretinale Flüssigkeiten (IRF) bei nAMD-Patienten einen ungünstigen Faktor für die Visusentwicklung darzustellen scheinen, wohingegen subretinale Flüssigkeiten (SRF) eher tolerierbar erscheinen. So haben Post-hoc-Analysen der beiden View-Zulassungsstudien gezeigt, dass Patienten mit persistierender IRF nach zwei Jahren signifikant schlechtere Visusgewinne erzielten als Patienten, bei denen das nicht der Fall war (7,4 vs. 9,1 ETDRS-Buchstaben; $p = 0,0024$). Das Vorliegen von SRF hingegen wirkte sich nicht negativ auf die Visusgewinne nach zwei Jahren aus (8,3 bzw. 8,2 ETDRS-Buchstaben), was Hinweise darauf liefert, dass die subretinale Flüssigkeit keinen Einfluss auf die funktionellen Ergebnisse hatte [32]. Auch die Post-hoc-Analyse der CATT-Studie liefert vergleichbare Resultate: Augen mit verbleibender IRF wiesen zu jedem Messzeitpunkt innerhalb der fünf Therapiejahre eine schlechtere Sehschärfe auf als „trockene“ Netzhäute ohne IRF. Im Gegensatz dazu war das Vorliegen einer SRF nicht mit reduzierten Visusgewinnen assoziiert. Vielmehr wiesen Augen mit fovealer SRF (8,7 %) zu Jahr 5 eine bessere Sehschärfe auf als Augen ohne fovealer subretinaler Flüssigkeit [30].

SRF KANN TOLERIERT WERDEN

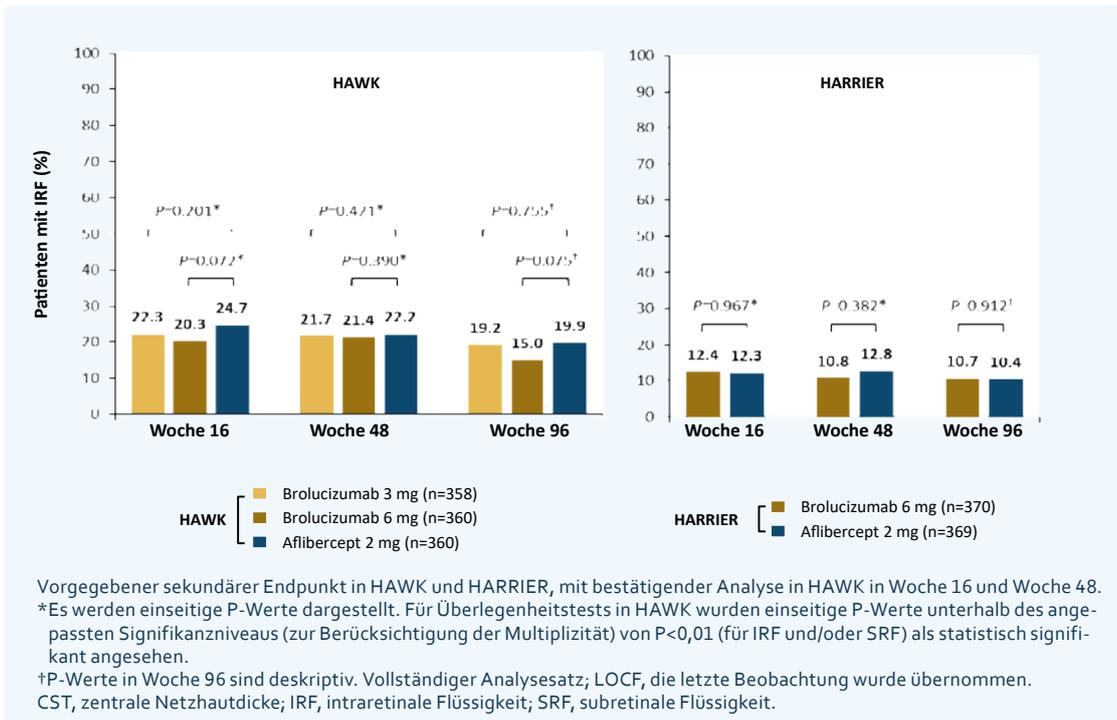
Auch die FLUID-Studie unterstützt diese Ergebnisse [34]. Während in einer Patientengruppe eine intensive Anti-VEGF-Therapie auf eine Beseitigung jeglicher IRF und SRF abzielte, konnte in der anderen Gruppe ein Vorliegen von SRF in einem geringen Umfang ($\leq 200 \mu\text{m}$ in der Fovea) toleriert werden. Sowohl nach zwölf als auch nach 24 Monaten ergaben sich keine signifikant unterschiedlichen visuellen Ergebnisse. In beiden Gruppen gewannen die Patienten im Mittel zwischen drei und vier Buchstaben, und der Anteil an Patienten mit 15 oder mehr Buchstabengewinn lag gleichermaßen bei etwa 16 %. Auch diese Ergebnisse legen nahe, dass es bei der Behandlung der nAMD nicht visusrelevant und erforderlich ist, immer eine komplette Resolution der subretinalen Flüssigkeit anzustreben. Eine gewisse Menge subretinaler Flüssigkeit scheint toleriert werden zu können, ohne die Visusergebnisse zu beeinträchtigen [33].

BROLUCIZUMAB UND AFLIBERCEPT: VERGLEICHBARE EFFEKTE AUF IRF

Eine differenziertere Betrachtung der HAWK- und HARRIER-Studien zeigt, dass mit Brolucizumab und Aflibercept vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich eines Rückganges von IRF erzielt wurden (● **Abb. 7**) [34]. Die zuvor beschriebene, stärkere Abnahme retinaler Flüssigkeiten insgesamt unter Brolucizumab wurde somit in erster Linie durch eine Abnahme der SRF beeinflusst. Aber obwohl Brolucizumab SRF effektiver auflösen konnte, war dies – übereinstimmend mit den bereits dargestellten Studien – nicht mit besseren visuellen Ergebnissen assoziiert. Die Erkenntnis, dass eine komplette Resolution der subretinalen Flüssigkeit nicht visusrelevant und somit nicht zwingend erforderlich zu sein scheint, ist bereits in die aktuelle Stellungnahme der Fachgesellschaften eingeflossen. Dort heißt es, „dass auch bei der subretinalen Flüssigkeit nicht die Anwesenheit allein relevant ist. Bei Persistenz von subretinaler Flüssigkeit nach längerer intensiver Therapie und Kontrolle ist vielmehr nur die Zunahme der subretinalen Flüssigkeit als relevant anzusehen“ [35]. Zukünftig gilt es daher, bei Therapieentscheidungen exakter darauf zu achten, in welchem Netzhautkompartiment sich die Flüssigkeit befindet. Auch vor dem Hintergrund der Adhärenz erscheint es sinnvoller, keine vollständige Auflösung sämtlicher retinaler Flüssigkeiten anzustreben, sondern die morphologischen Resultate immer auch im Kontext der visuellen Ergebnisse zu bewerten. Dies bietet bei manchen Patienten die Möglichkeit, die Therapieintervalle auszuweiten, was wiederum zu einer besseren Adhärenz und damit zu einem langfristigen Visuserhalt oder -gewinn beitragen kann – dem Ziel einer Anti-VEGF-Therapie.

Patienten mit persistierender IRF erzielten in Post-hoc-Analysen schlechtere Visusgewinne als Patienten ohne IRF. Das Vorliegen einer SRF war nicht mit reduzierten Visusgewinnen assoziiert.

Bei Therapieentscheidungen gilt es darauf zu achten, in welchem Netzhautkompartiment die Flüssigkeit vorliegt.



THERAPIEINTERVALLE IM VERGLEICH

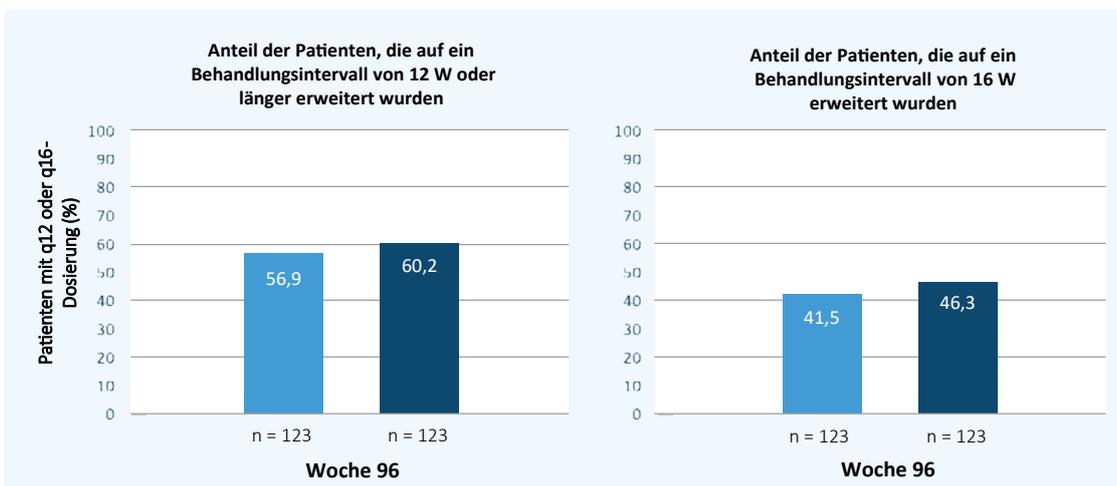
Hinsichtlich der Therapieintervalle ergaben die HAWK- und HARRIER-Studien, dass unter Brolucizumab bis zur Woche 96 die Therapieintervalle bei 39 bzw. 45 % der Patienten auf zwölf Wochen ausgeweitet werden konnten. Längere Therapieintervalle waren gemäß Studiendesign nicht möglich. Für die Vergleichssubstanz Aflibercept waren in diesem Studiendesign protokollbedingt ausschließlich feste achtwöchige Therapieintervalle vorgesehen, ohne die Möglichkeit diese auszuweiten. Allerdings liefert die prospektive, randomisierte, kontrollierte ALTAIR-Studie Hinweise darauf, welche Behandlungsintervalle mit Aflibercept in einem „Treat & Extend“- (T&E-)Schema tatsächlich erzielt werden können [36]. In dieser wurden die Patienten nach dreimonatlichen Injektionen gefolgt von einer weiteren Injektion nach zwei Monaten in zwei Gruppen randomisiert, in denen die Behandlungsintervalle um jeweils zwei oder vier Wochen angepasst werden konnten (minimales Behandlungsintervall acht Wochen, maximal 16 Wochen). In Woche 96 hatten 57 % der Patienten mit zweiwöchiger Intervallanpassung ein Therapieintervall von zwölf Wochen oder länger erreicht. In der Gruppe mit vierwöchiger Anpassung waren es sogar 60 % der Patienten. Darüber hinaus wurden in beiden Gruppen über 40 % der Patienten mit einem Therapieintervall von 16 Wochen behandelt (● **Abb. 8**).

Abbildung 7

Anteil der Patienten mit IRF im Rahmen der HAWK- und HARRIER-Studien. Für Aflibercept und Brolucizumab wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Daten nach [34]

Abbildung 8

In der prospektiven ALTAIR-Studie erreichten bis Woche 96 bis zu 60 % der Aflibercept eine Behandlungsintervall von 12 Wochen oder länger. Mehr als 40 % der Aflibercept konnten bis Woche 96 sogar ein Behandlungsintervall von 16 Wochen erreichen. Daten nach [36]





DER KLINISCHE FALL: 16-WÖCHIGES THERAPIEINTERVALL

Dies kann auch im klinischen Praxisalltag erreicht werden, wie der Fall einer 78-jährigen nAMD-Patientin zeigt, die im Juni 2017 in der Universitätsklinik Leipzig vorstellig wurde. Zuvor hatte sie seit ca. sechs Wochen auf dem linken, pseudophaken Auge eine langsame Sehverschlechterung wahrgenommen, die sich innerhalb der letzten drei Tage deutlich intensiviert hatte. Weiterhin gab die Patientin an, seit ungefähr zehn Jahren an arterieller Hypertonie zu leiden. Am rechten Auge wurde bei unauffälligem Netzhautbefund und beginnender Katarakt ein Visus von 0,8 festgestellt, während im linken Auge zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein Visus von 0,32 vorlag. In der Fundusaufnahme zeigte sich eine sehr flächige Blutung und Netzhautschwellung, der in der SD-OCT-Aufnahme sowohl SRF als auch Sub-RPE-Flüssigkeit zugeordnet wurde (● Abb. 9). Die Fluoreszenzangiographie ergab aktive choroidale Neovaskularisationen, die zwar im unteren Bereich durch

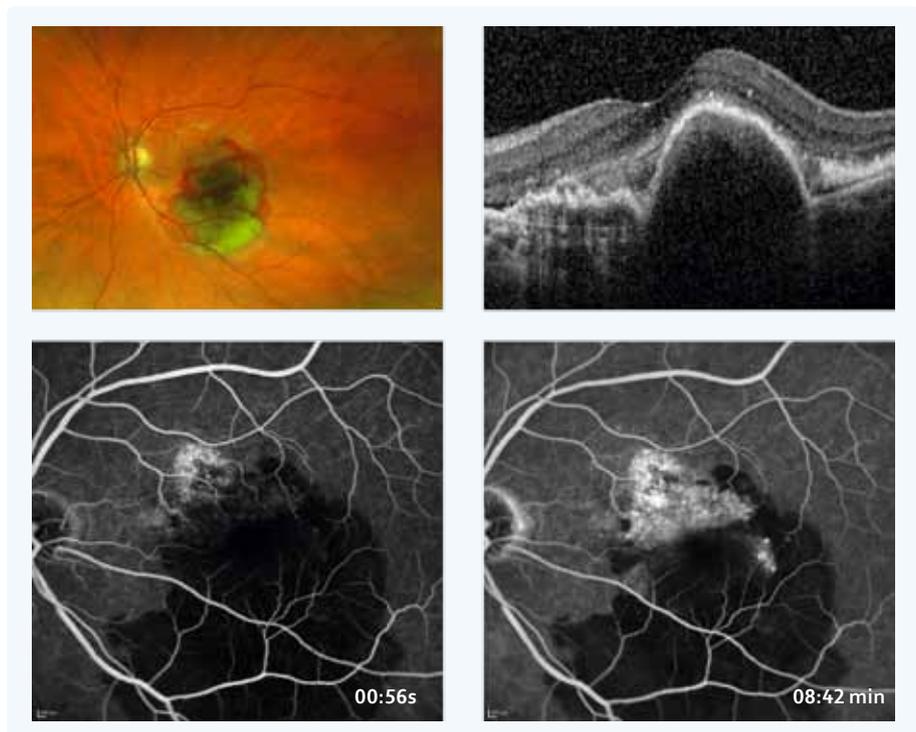
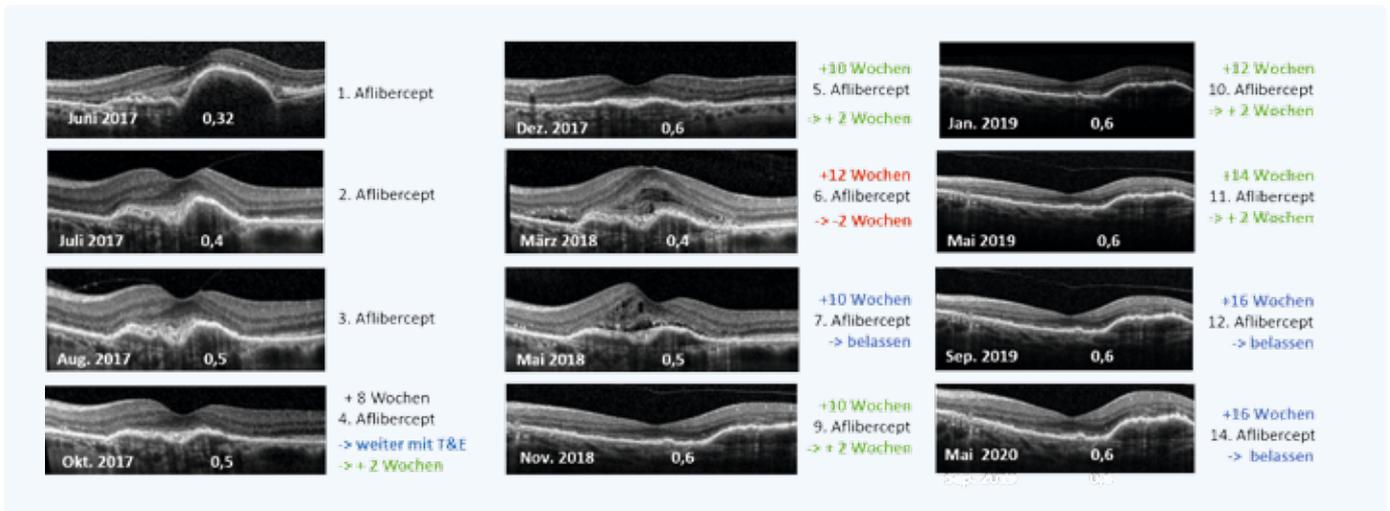


Abbildung 9
Fundusaufnahme, SD-OCT und Fluoreszenzangiographie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Juni 2017) einer 78-jährigen Patienten mit nAMD.

die Einblutung überlagert wurden, aber im oberen Bereich eindeutig erkennbar waren. Bereits im Juni 2017 wurde eine Aflibercept-Behandlung mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen begonnen. Schon nach der ersten Applikation wurde eine deutliche Abflachung der RPE-Abhebung einhergehend mit einem Visusanstieg festgestellt, der auch von der Patientin subjektiv als Besserung wahrgenommen wurde (● Abb. 10). Dieser Trend setzte sich bis zur vierten Injektion – acht Wochen nach dem Upload – fort. Danach wurde die Behandlung nach dem T&E-Schema durchgeführt. Schon nach der ersten Aflibercept-Injektion wurde eine deutliche Abflachung der RPE-Abhebung einhergehend mit einem Visusanstieg festgestellt. Dieser Trend setzte sich bis zur vierten Injektion – acht Wochen nach dem Upload – fort. Danach wurde die Behandlung nach dem T&E-Schema durchgeführt. Daher wurde beschlossen, die weitere Behandlung nach dem T&E-Schema durchzuführen, das Therapieintervall direkt um zwei Wochen auszuweiten und die fünfte Injektion erst nach zehn Wochen, d. h. im Dezember 2017 durchzuführen. Da zu diesem Zeitpunkt der Visus auf 0,6 angestiegen war und sich zudem eine weitere Abflachung der Netzhaut zeigte, wurde das Therapieintervall erneut um zwei Wochen verlängert. Allerdings wurden nach zwölf Wochen eine Befundverschlechterung mit einem Visusabfall auf 0,4 festgestellt und demzufolge das nächste Therapieintervall wieder um zwei auf zehn Wochen verkürzt. Da bereits zum Zeitpunkt der siebten Injektion im Mai 2018 erneut eine leichte Besserung eingetreten war, im OCT aber noch immer SRF und IRF sichtbar waren, wurde das zehnwöchige Behandlungsintervall beibehalten. Dies erwies sich als richtige Entscheidung: Im November 2018 war der Visus wie-

Schon nach der ersten Aflibercept-Injektion wurde eine deutliche Abflachung der RPE-Abhebung einhergehend mit einem Visusanstieg festgestellt. Dieser Trend setzte sich bis zur vierten Injektion – acht Wochen nach dem Upload – fort. Danach wurde die Behandlung nach dem T&E-Schema durchgeführt.



der auf 0,6 angestiegen, die Netzhaut war zentral deutlich abgeflacht und zeigte nur perifoveale RPE-Abhebungen. Aufgrund dieser positiven Entwicklung wurde das Intervall erneut um zwei Wochen verlängert. Auch bei den beiden folgenden Besuchen wurden aufgrund des morphologisch und funktionell äußerst stabilen Befundes jeweils zweiwöchige Intervallverlängerungen vorgenommen, so dass im Mai 2019 der nächste Injektionstermin erst in 16 Wochen, d. h. für September 2019, geplant wurde. Seither wird dieses 16-wöchige Intervall beibehalten. Auch im Mai 2020 war der Befund weiterhin stabil, und die nächste Injektion wurde für September 2020 geplant. Dieser Fall demonstriert, dass Patienten mit Aflibercept im T&E-Schema im klinischen Alltag eine maßgeschneiderte Therapie erhalten und dauerhaft Behandlungsintervalle von bis zu 16 Wochen erreichen können. Dies kann die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer nAMD-Therapie steigern, die Adhärenz verbessern und so wesentlich zu einem langfristigen Visuserhalt beitragen.

Abbildung 10

SD-OCT-Aufnahmen und Therapieintervalle im Verlauf der Aflibercept Therapie von Juni 2017 bis Mai 2019.

Dieser Fall demonstriert, dass Patienten mit Aflibercept im T&E-Schema im klinischen Alltag eine maßgeschneiderte Therapie erhalten und dauerhaft Behandlungsintervalle von bis zu 16 Wochen erreichen können.

FAZIT

- Die Reduktion der Behandlungsfrequenz durch eine längere Wirkdauer der Substanzen ist ein wichtiger Faktor für die Verbesserung der Adhärenz.
- Mittels mathematischer PK/PD-Modellierung können intraokulare Konzentrationen und Wirkdauer unterschiedlicher Anti-VEGF-Medikamente zuverlässig vorhergesagt werden.
- Eine PK-Modellierung sagt für Brolicizumab eine mittlere Wirkdauer von 52 Tagen voraus.
- Auch eine differenzierte Berücksichtigung der Flüssigkeitskompartimente kann für das Behandlungsmanagement der Patienten ein wesentlicher Faktor sein.
- IRF kann bei nAMD-Patienten einen ungünstigen Faktor für die Visusentwicklung darstellen.
- SRF hingegen scheint eher toleriert zu werden, ohne visuelle Ergebnisse zu beeinträchtigen.
- Mit Aflibercept im T&E-Schema können Patienten auch im klinischen Alltag Behandlungsintervalle von 16 Wochen erreichen.
- Dies kann die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie steigern, die Adhärenz verbessern und so wesentlich zu einem langfristigen Visuserhalt beitragen.

REFERENZEN

1. Del Amo EM et al. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: Clinical predictability and quality of the published data. *Exp Eye Res* 2015; 137: 111–124.
2. Del Amo EM et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res* 2017; 57: 134–185.
3. Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7 (2): 167–180.
4. Urtti A. Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 1131–1135.
5. Edington M et al. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; 13: 1217–1224.
6. Jane M et al. Concepts in Clinical Pharmacokinetics: Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Verfügbar unter: <https://www.ashp.org/-/media/store%20files/p2418-sample-chapter-1.pdf>. Letzter Zugriff August 2020.
7. Factors affecting pharmacokinetic processes. Verfügbar unter: <http://www.content-extra.com/lifesciences/files/topicguides/Topic-guide-8.3-Factors-affecting-pharmacokinetic-processes.pdf>. Letzter Zugriff August 2020.
8. 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. 3.
9. Neubig RR et al. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 597–606.
10. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics. Verfügbar unter: <https://www.ashp.org/-/media/store%20files/p2418-sample-chapter-1.pdf>. Letzter Zugriff August 2020.
11. Fauser S et al. Clinical correlation to differences in ranibizumab and aflibercept vascular endothelial growth factor suppression times. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 1494–1498.
12. Basic pharmacokinetics. Verfügbar unter: <https://www.dandybooksellers.com/acatalog/test/acatalog/9780853695714.pdf>. Letzter Zugriff August 2020.
13. Fauser S et al. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during aflibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 532–536.
14. Muether PS et al. Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 989–993.
15. Stewart MW et al. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 667–668.
16. Noble J. Ophthalmology Scientific Update – AAO 2017 Annual Meeting;
17. Stewart MW. *Pharmaceutics*. 2018;10:E21;
18. Gaudreault J et al. Preclinical Pharmacology and Safety of ESBA1008, a Single-chain Antibody Fragment, Investigated as Potential Treatment for Age Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:3025.
19. Do DV. Oral presentation –AAO 2017 Annual Meeting
20. Krohne TU et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:682–86.e2;
21. Holz FG et al. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123:1080–89.
22. Avery RL et al. Systemic Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *Retina*. 2017;37:1847–58.
23. Xu L et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54: 1616–24.

24. Fachinformation Beovu, Novartis AG Basel, Stand Februar 2020. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022909>;
25. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 761125Orig1s000: Non-clinical Review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761125Orig1s000PharmR.pdf. Accessed December 19, 2019
26. Rittenhouse KD, et al. Investigating Molecular Features of Aflibercept and Brolocizumab to Clarify Clinical Results Through Pharmacokinetic Simulations. ePoster presented at: 19th European Society of Retina Specialists (EURETINA) congress; Paris, France, September 5-8, 2019.
27. Dugel P, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolocizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020;127:72-84.
28. Dugel PU et al. Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolocizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020 Jun 20;S0161-6420(20)30570-4. Epub ahead of print.
29. 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.
30. Jaffe GJ, et al. Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology.* 2019;126:252-260.
31. Singer M. Association Between Early Vision-Related Quality of Life Outcomes and Anatomic Dryness Response in Neovascular Age-Related Macular Degeneration (nAMD): A Post-Hoc Analysis of VIEW Trials. Oral presentation at: 42nd Annual Meeting of the Macula Society; February 14, 2019; Bonita Springs, FL.
32. Eichenbaum D et al. Poster at the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2019 Annual Meeting; Vancouver, Canada, April 28 – May 2, 2019.
33. Guymer RH, 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;126:723-734.
34. Dugel PU et al. Presentation at the 13th Congress of the Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS); Shanghai, China, November 22–24, 2019.
35. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand Februar 2020.
36. 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. *Adv Ther* 2020; 37: 1173–1187.

Autoren

Univ.-Prof. Dr. Thomas Langmann
Lehrstuhl für Experimentelle Immunologie des Auges
Zentrum für Augenheilkunde
Uniklinik Köln
Joseph-Stelzmann-Straße 9
50931 Köln

Prof. MUDr. Matus Rehak, Ph.D.
Geschäftsführender Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Liebigstraße 10–14
04103 Leipzig

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: Alexander Raths – adobe.com

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



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).

? Die Pharmakodynamik beschreibt, ...

- energetische Effekte eines Wirkstoffes im Zellmetabolismus.
- die Dynamik der Medikamentenentwicklung.
- was ein Wirkstoff mit dem Körper macht, d. h. dessen Therapieeffekte sowie unerwünschte Ereignisse.
- was der Körper mit einem Wirkstoff macht, d. h. Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung.
- ausschließlich unerwünschte Ereignisse eines Wirkstoffes.

? Die Pharmakokinetik beschreibt, ...

- energetische Effekte eines Wirkstoffes im Zellmetabolismus.
- die Dynamik der Medikamentenentwicklung.
- was ein Wirkstoff mit dem Körper macht, d. h. dessen Therapieeffekte sowie unerwünschte Ereignisse.
- was der Körper mit einem Wirkstoff macht, d. h. Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung.
- ausschließlich unerwünschte Ereignisse eines Wirkstoffes.

? Hohe Potenz (Wirkstärke) und Bindungsaffinität eines Anti-VEGF-Wirkstoffes ...

- können in einer längeren Suppressionszeit resultieren.
- können in einer kürzeren Suppressionszeit resultieren.
- haben keine Auswirkung auf die Suppressionszeit.
- resultieren in einer hohen Nebenwirkungsrate.
- führen dazu, dass der Wirkstoff rasch aus dem Auge eliminiert wird.

? Die optimale Dosierungsfrequenz ...

- führt zu starken Fluktuationen der Wirkstoffkonzentration; die minimal wirksame Konzentration wird ggf. nicht erreicht.
- ergibt nur toxische Nebenwirkungen, keine therapeutischen Effekte.
- führt zu starken Fluktuationen der Wirkstoffkonzentration; die maximal tolerierbare Konzentration wird überschritten.
- führt zu geringen Fluktuationen der Wirkstoffkonzentration; die minimal wirksame Konzentration wird unterschritten
- ergibt sich aus der Halbwertszeit und ermöglicht langfristig therapeutisch wirksame Wirkstoffkonzentrationen mit geringen Nebenwirkungen.

? Die errechneten und gemessenen Halbwertszeiten von Brolucizumab und Aflibercept ...

- stimmen jeweils gut überein und liegen für Brolucizumab bei etwa fünf Tagen und für Aflibercept bei etwa zehn Tagen.
- stimmen nicht überein. Die errechneten Halbwertszeiten liegen für beide Moleküle bei zehn Tagen, die gemessenen für beide bei fünf Tagen.
- stimmen jeweils gut überein und liegen für Aflibercept bei etwa fünf Tagen und für Brolucizumab bei etwa zehn Tagen.
- stimmen nicht überein. Die errechneten Halbwertszeiten liegen für beide Moleküle bei 71 Tagen, die gemessenen für beide bei 36 Tagen.
- stimmen jeweils gut überein und liegen für Aflibercept bei etwa 71 Tagen und für Brolucizumab bei etwa 36 Tagen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Wie viele Tage nach Injektion erreichen gemäß einer PK-Modellierung Brolucizumab und Aflibercept voraussichtlich die gleichen Wirkstoffkonzentrationen im Auge?

- Nach 70 Tagen
- Nach 36 Tagen
- Nach 43 Tagen
- Nach 14 Tagen
- Nach 28 Tagen

? Was ergab eine PK-Modellierung hinsichtlich der VEGF-Suppressionszeiten?

- Hinweise auf eine gleiche Suppressionszeit für Brolucizumab, Aflibercept und Ranibizumab
- Hinweise für eine kürzere Suppressionszeit unter Aflibercept (36 Tage) als unter Brolucizumab (43 Tage)
- Hinweise darauf, dass Ranibizumab die längste Wirkdauer erzielen kann (71 Tage)
- Hinweise auf eine voraussichtlich 19 Tage längere Suppressionszeit von Aflibercept (71 Tage) im Vergleich zu Brolucizumab (52 Tage)
- Hinweise auf eine voraussichtlich 19 Tage längere Wirkdauer von Brolucizumab (71 Tage) im Vergleich zu Aflibercept (52 Tage)

? Wie scheinen sich nach derzeitigem Wissensstand intraretinale bzw. subretinale Flüssigkeiten auf den Visus auszuwirken?

- SRF scheinen keinerlei Bedeutung für den Therapieerfolg zu haben, IRF scheinen sich positiv auf den Visus auszuwirken.
- IRF scheinen mit schlechteren Visusergebnissen assoziiert zu sein, geringe und stabile Mengen an SRF können toleriert werden.

- Sowohl IRF als auch SRF scheinen mit schlechteren Visusergebnissen assoziiert zu sein und sollten komplett aufgelöst werden.
- IRF scheinen keinerlei Bedeutung für den Therapieerfolg zu haben, SRF scheinen sich positiv auf den Visus auszuwirken.
- SRF scheinen mit schlechteren Visusergebnissen assoziiert zu sein, geringe und stabile Mengen an IRF können toleriert werden

? Wie viele Patienten wurden in den HAWK- und HARRIER-Studien am Ende des zweiten Behandlungsjahres mit einem zwölfwöchigen Brolucizumab-Intervall behandelt?

- 45 bzw. 39 %
- 10 bzw. 20 %
- 75 bzw. 80 %
- 55 bzw. 60 %
- Alle

? Wie hoch war in der ALTAIR-Studie am Ende des zweiten Behandlungsjahres der Anteil der Patienten, für die die nächste Aflibercept-Injektion erst nach zwölf Wochen oder länger geplant war?

- 20 %
- Über 80 %
- 35 %
- 45 %
- Etwa 60 %