



Therapie des Makulaödems mit langen Intervallen bei DMÖ und RVV– ein Update

Prof. Dr. med. Friederike Schaub, Rostock; Dr. med. Peter Strzalkowski, Wiesbaden

Zusammenfassung

Häufigste Ursache für eine vaskulär bedingte Visusminderung sind Makulaödeme. Sowohl als Folge einer diabetischen Retinopathie als auch infolge eines retinalen Venenverschlusses kann ein Makulaödem auftreten und das Sehvermögen der Betroffenen sowie auch deren Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Eine intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) stellt in beiden Fällen bei Beteiligung der Fovea das Mittel der ersten Wahl dar und kann die Sehkraft wieder erheblich steigern. Wesentlich ist, dass die Therapie möglichst rasch und intensiv gestartet sowie konsequent fortgesetzt wird. Diesbezüglich kann mittels individualisierten Therapieregimen die Behandlungslast deutlich reduziert und gleichzeitig ein guter Visus erhalten werden.

Erfahren Sie hier, worauf zu Beginn einer Anti-VEGF-Therapie zu achten ist, welche Unterschiede die verschiedenen Wirkstoffe aufweisen und wie mittels Treat and Extend (T&E)-Regime eingangs erzielte Visusgewinne bei gleichzeitig reduzierter Behandlungslast langfristig aufrechterhalten werden können.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Effekte einer konsequenten Anti-VEGF-Therapie,
- ✓ die Unterschiede zwischen verschiedenen Wirkstoffen,
- ✓ neue Optionen zur Diagnose,
- ✓ Möglichkeiten zur Reduktion der Behandlungslast.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als PDF 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. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH



EINLEITUNG

Die steigende Zahl der Diabeteserkrankungen hat zur Zunahme diabetischer okulärer Komplikationen geführt, und auch zukünftig wird weiterhin ein Anstieg befürchtet [1]: So ist davon auszugehen, dass die Zahl der Menschen mit einer diabetischen Augenerkrankung in Europa von heute 6,4 Millionen auf 8,6 Millionen im Jahr 2050 ansteigen wird [2]. Eine der häufigsten mikrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die diabetische Retinopathie (DR), die Hauptursache für Erblindung im erwerbsfähigen Alter, in deren Verlauf jederzeit ein diabetisches Makulaödem (DMÖ) entstehen kann [3, 4, 5].

GRÖSSTE SORGE SEHKRAFTVERLUST – DENNOCH UNTERBEHANDLUNG

Ihr Sehvermögen zu verlieren, ist für Menschen mit Diabetes mellitus die am meisten gefürchtete Folgekomplikation – noch vor kardiologischen oder nephrologischen Komplikationen. Gleichzeitig stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die bei stadiengerechter, rechtzeitiger und konsequenter Anwendung dazu beitragen, das Sehvermögen – und dementsprechend auch die Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität – der Patienten zu erhalten. Allerdings scheint immer noch ein gewisser Teil der Patienten mit Diabetes mellitus keine oder erst zu spät eine Untersuchung ihrer Augen zu erhalten [5]. Zudem ergaben mehrere Untersuchungen aus dem klinischen Alltag einheitlich, dass eine Anti-VEGF-Behandlung in der klinischen Praxis oftmals nicht ausreichend konsequent umgesetzt wird und Patienten daher ein schlechteres Sehvermögen erreichen [6–9]. So zeigt eine retrospektive Analyse von über 28.000 Augen, dass Injektionszahl und Visusgewinne ab der zweiten Injektion linear miteinander korrelieren: Während Augen mit nur fünf Injektionen im ersten Behandlungsjahr lediglich einen mittleren Visusgewinn von 2,7 Buchstaben erreichten, gewannen hingegen Augen, die mit neun Injektionen versorgt wurden, im Mittel 6,8 Buchstaben. Allerdings hatte in dieser Analyse über die Hälfte der Patienten im ersten Jahr nur weniger als sechs Injektionen erhalten [6]. Auch die OCEAN-Studie zur Versorgung von Patienten mit DMÖ im klinischen Alltag in Deutschland kommt zu dem Ergebnis, dass Patienten mit DMÖ außerhalb von randomisierten Studien leider nicht die erforderliche, auch von den deutschen Fachgesellschaften empfohlene Anzahl an Injektionen erhalten – und dies sowohl im ersten als auch im zweiten Behandlungsjahr (● **Abb. 1**) [7, 10].

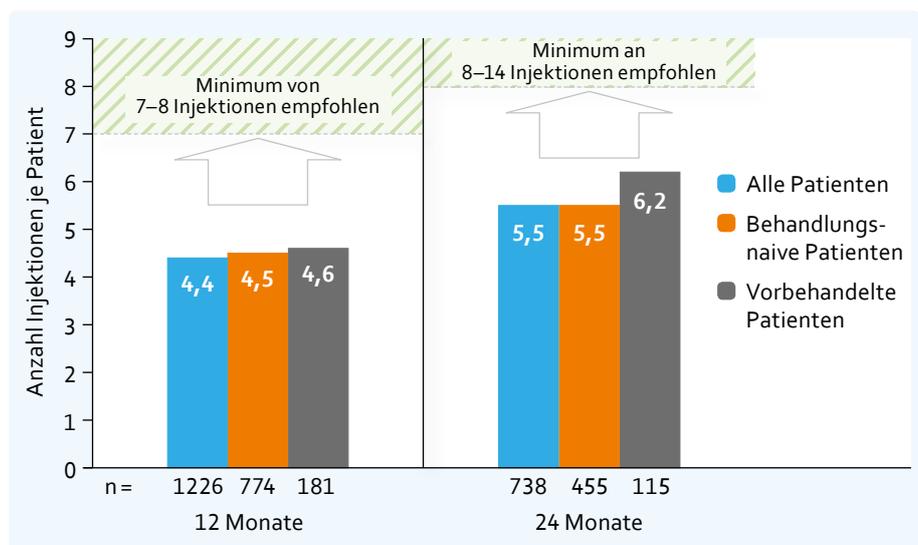


Abbildung 1
 Mittlere Anzahl der verabreichten Anti-VEGF-Injektionen während des ersten und zweiten Behandlungsjahres bei Patienten mit DMÖ der OCEAN-Studie im Vergleich zu den aktuellen Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften. Daten nach [7, 10]

Upload mit initial insgesamt fünf Injektionen war schließlich ein mittlerer Visusgewinn von > 9 Buchstaben erreicht, der bei konsequenter Fortsetzung der Therapie auch langfristig erhalten werden kann [18]. Dies zeigen die Ergebnisse der Fortsetzungsstudie ENDURANCE, in der Patienten der VISTA-Studie über bis zu fünf Jahren weiter behandelt und beobachtet wurden [19]. In dieser Studie wurden die durch den intensiven Therapiebeginn im ersten Jahr erzielten Visusgewinne auch in den Folgejahren mit einem individualisierten Regime aufrechterhalten – und dies bei gleichzeitig deutlich reduzierter Behandlungslast. So benötigten 25 % der Patienten im Verlauf der ENDURANCE-Studie (Jahre 3 bis 5) keine erneute Behandlung, und 48 % der Patienten erhielten ≤5 Injektionen (● Abb. 2).

BEHANDLUNGSLAST SENKEN: T&E-REGIME IM ERSTEN JAHR

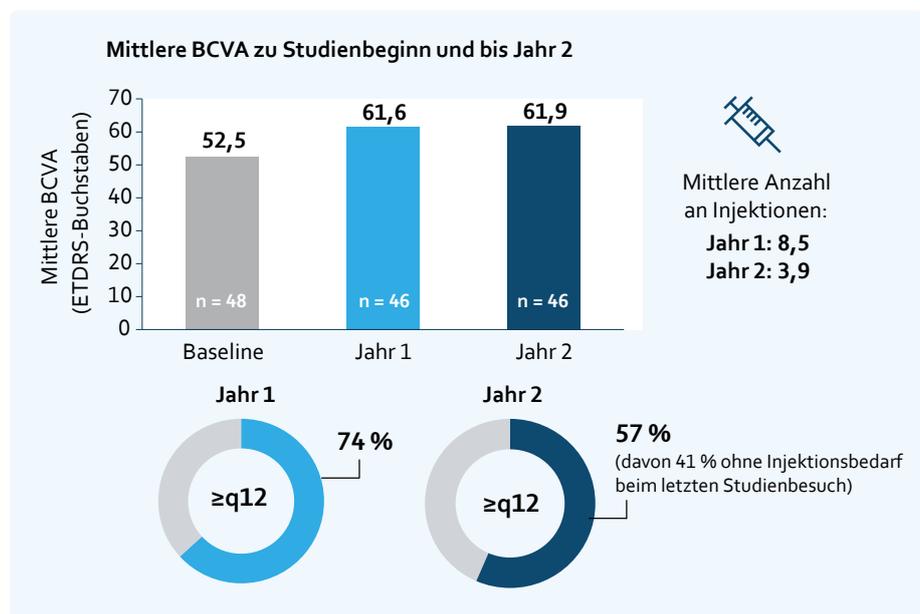
Auch die prospektive VIOLET-Studie bestätigt, dass unter Behandlung im T&E-Regime die Behandlungslast deutlich verringert und gleichzeitig ein gutes Sehvermögen aufrechterhalten werden kann: Eingeschlossen wurden 490 Patienten mit DMÖ, die im ersten Behandlungsjahr fünf initiale, monatliche Aflibercept-Injektionen gefolgt von achtwöchigen Behandlungen erhalten hatten [20]. Für das zweite Behandlungsjahr wurden die Patienten auf drei verschiedene Behandlungsregime – fixe achtwöchige Intervalle (q8); pro re nata (PRN); T&E – randomisiert. In allen Gruppen wurden die zuvor erreichten Visusverbesserungen bis zum Studienende (Woche 100) aufrechterhalten. Dabei erreichten 41 % der Patienten zur 100-Wochen-Visite ein Behandlungsintervall von ≥12 Wochen. Dementsprechend waren Klinikbesuche unter dem T&E-Regime mit durchschnittlich 13,3 Visiten deutlich seltener erforderlich als in den beiden anderen Gruppen (16,1 bei q8; 25,0 bei PRN), was für die Patienten einen deutlichen Gewinn an Lebensqualität bedeutet. Dank einer aktuellen Änderung der Fachinformation von Aflibercept (Stand Dezember 2022) kann das T&E-Regime bei Patienten mit DMÖ nun schon im ersten Jahr angewendet werden [14]. Bereits nach einem Upload aus fünf monatlichen Injektionen gefolgt von einer weiteren Injektion nach acht Wochen kann – basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund – das Behandlungsintervall individuell verlängert werden.

Dadurch kann die Behandlungslast weiter gesenkt werden, was wiederum die Therapieadhärenz stärken und sich positiv auf den Therapieerfolg auswirken kann. Bestätigt werden die Vorteile des frühzeitigen Einsatzes des T&E-Regimes bereits im ersten Jahr auch durch Ergebnisse kleinerer prospektiver Studien. So wurden in der multizentrischen VIBIM-Studie 48 Patienten mit DMÖ nach einem Upload

Abbildung 3

Visusentwicklung, benötigte Anzahl an Injektionen und Therapieintervalle innerhalb der VIBIM-Studie. In dieser Studie wurden Patienten nach einem Upload mit fünf monatlichen Injektionen mit Aflibercept im T&E-Regime behandelt. Daten nach [21]

Abkürzungen
BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe
q12 = 12-wöchiges Intervall



mit fünf monatlichen Injektionen direkt mit Aflibercept im T&E-Regime behandelt [21]. Im Mittel hatten die Patienten nach zwölf Monaten 9,1 Buchstaben gewonnen, wobei 74 % der Patienten mit einem Intervall von zwölf oder mehr Wochen behandelt wurden (■ **Abb. 3**). Auch im zweiten Jahr blieb der Visusgewinn bei gleichzeitig deutlich geringerer Injektionszahl erhalten. Etwa 35 % der Patienten gewannen mindestens 15 Buchstaben im zweiten Jahr. Zudem wurden 57 % der Patienten mit Intervallen von zwölf Wochen oder länger behandelt; 41 % dieser Patienten hatten sogar keinen weiteren Injektionsbedarf.

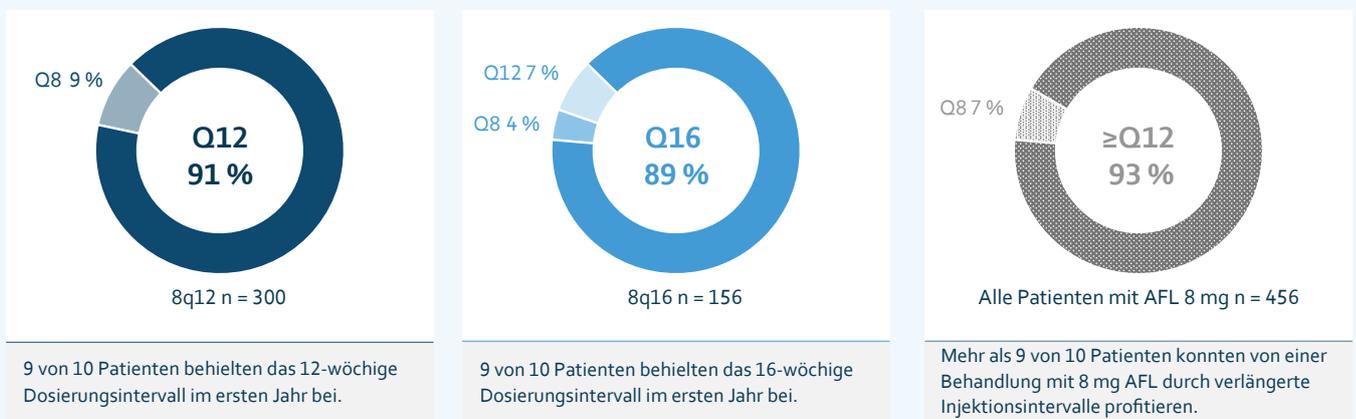
AUSBLICK: Aflibercept 8 mg

Zukünftig können möglicherweise mit Aflibercept 8 mg noch mehr Patienten mit DMÖ auf langen Intervallen behandelt werden. Dies legen die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelt maskierten Phase-III-Studie PHOTON nahe, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Aflibercept 8 mg im Vergleich zu Aflibercept 2 mg bei Patienten mit DMÖ untersucht wurde [22, 23]. Bereits zu Baseline erfolgte die Randomisierung auf die drei Behandlungsarme Aflibercept 2 mg alle acht Wochen (AFL 2q8), Aflibercept 8 mg alle zwölf Wochen (AFL 8q12) und Aflibercept 8 mg alle 16 Wochen (AFL 8q16). Nach fünf initialen Upload-Dosen in der 2q8-Gruppe und drei Upload-Dosen in den beiden Aflibercept-8-mg-Gruppen wurde die Behandlung gemäß Randomisierung in den drei Armen fortgesetzt. Im ersten Jahr waren lediglich Intervallverkürzungen in den beiden AFL-8-mg Armen möglich, die zu vorab festgelegten Zeitpunkten erfolgten (minimales Intervall acht Wochen). In Woche 48 wurde in allen drei Gruppen ein mittlerer Visusgewinn von acht bis neun Buchstaben erzielt. Damit wurde der primäre Endpunkt, die Nichtunterlegenheit von AFL 8 mg gegenüber AFL 2 mg hinsichtlich der durchschnittlichen Veränderung des bestkorrigierten Visus zu Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert, erreicht. Der Anteil der Patienten, die in den beiden Aflibercept-8-mg-Armen bis zu Woche 48 auf langen Intervallen weiterbehandelt werden konnten, war hoch: Im 8q16-Arm behielten 89 % der Patienten das 16-wöchige Intervall bei; im 8q12-Arm blieben 91 % bei dem zwölfwöchigen Intervall. Insgesamt konnten 93 % aller Patienten unter Aflibercept 8 mg mit Intervallen von zwölf Wochen oder länger behandelt werden (■ **Abb. 4**) [24, 25]. Die Zulassung für Aflibercept 8 mg zur Behandlung von neovaskulärer AMD und DMÖ wurde im Februar 2023 bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) beantragt.

Abbildung 4
Ergebnisse der PHOTON-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aflibercept 8 mg bei Patienten mit DMÖ: Anteil der Patienten, die im ersten Jahr mit den jeweiligen Dosierungsintervallen behandelt werden konnten. Daten nach [24, 25]

Abkürzungen
q8=8-wöchiges Behandlungsintervall
q12=12-wöchiges Behandlungsintervall
q16=16-wöchiges Behandlungsintervall

Behandlung mit Aflibercept 8 mg im Rahmen der PHOTON-Studie – Anteile der Patienten je Dosierungsintervall



Aflibercept 8 mg befindet sich in klinischer Prüfung und ist nicht zur Therapie zugelassen.

LANGE THERAPIEINTERVALLE – PERIPHERIE BEACHTEN

Im klinischen Alltag gilt es zudem zu bedenken, dass die Visusprognosen nicht nur von Dauer und Ausprägung des DMÖ abhängen, sondern noch vielfältige weitere Faktoren eine Rolle spielen können, die bei der Therapieplanung zu beachten sind. Zu diesen zählen zum Beispiel begleitende neurodegenerative Prozesse bei diabetischer Retinopathie, die bereits vor Auftreten vaskulärer Läsionen und des Makulaödems zu beobachten sind, ebenso wie ausgeprägte strukturelle Veränderungen der äußeren und inneren Netzhaut. Auch begleitende pathologische Prozesse wie Katarakt, Glaskörperblutung und Gliose können die Therapie beeinflussen und sollten bedacht werden. Diesbezüglich bietet die Anti-VEGF-Therapie im Gegensatz zur Laserbehandlung den Vorteil, dass sie selbst im Falle relevanter Medientrübung – verursacht zum Beispiel durch eine Katarakt oder eine milde Glaskörperblutung – angewandt werden kann, sofern das Risiko einer traktiven Netzhautablösung gering erscheint. Liegt hingegen eine ausgeprägte Blutung vor oder kann eine Traktion nicht ausgeschlossen werden, so sollte auch die Anti-VEGF-Therapie pausiert werden [10]. Weiterhin ist es wichtig, dass auch Patienten, die von langen Therapieintervallen profitieren, dennoch regelmäßig kontrolliert werden, um einer unkontrollierten Krankheitsprogression konsequent vorzubeugen. Daher gilt es, gerade bei Patienten mit langen Therapieintervallen insbesondere auch die Peripherie regelmäßig zu kontrollieren, um ischämische Areale oder Proliferationen rechtzeitig zu detektieren und zu behandeln.

MAKULAÖDEM NACH RVV – PRÄZISE DIAGNOSE WESENTLICH

Die zweithäufigste Ursache für eine vaskulär bedingte Visusminderung nach der diabetischen Retinopathie ist ein Makulaödem (MÖ) infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) [26]. Auch hier stellt die intravitreale Anti-VEGF-Therapie das Mittel der ersten Wahl dar [27].

In Deutschland leiden etwa 300.000 Menschen an einem MÖ infolge RVV, weltweit sind rund 28 Millionen Menschen betroffen, wobei Venenastverschlüsse (VAV) deutlich häufiger auftreten als Zentralvenenverschlüsse (ZVV) [28]. Die Prävalenz für einen RVV ist unabhängig vom Geschlecht, steigt allerdings mit dem Alter an [29]. Meist sind Menschen zwischen 60 und 70 Jahren von einem RVV betroffen. Da es sich zudem beim retinalen Venenverschluss – wie auch bei der diabetischen Retinopathie – in der Regel um die Folge von Systemerkrankungen handelt, sollte nach retinalem Verschlussgeschehen eine interdisziplinäre Abklärung insbesondere von kardio- und zerebrovaskulären Risikofaktoren erfolgen und eine angemessene Behandlung der Grunderkrankung sichergestellt werden. Zudem empfiehlt es sich, vor allem bei ZVV, auch auf eine veränderte Papillenmorphologie zu achten, um eine möglicherweise zugrunde liegende Glaukomerkrankung nicht zu übersehen. Umgekehrt gilt das Vorliegen eines Glaukoms als wichtigster okulärer Risikofaktor (OR: 4,01; CI: 3,28–4,91) für einen RVV [30]. Wichtige Basis für die Therapieplanung bei RVV ist eine präzise Diagnosestellung. Die Fachgesellschaften empfehlen in ihrer Stellungnahme eine komplette augenärztliche Untersuchung mit Visus, Pupillenreaktionstestung, Augeninnendruckmessung, Kammerwinkelinspektion und Beurteilung des vorderen und hinteren Augenabschnittes in Mydriasis [27]. Im Zentrum der Diagnostik steht die optische Kohärenztomografie (OCT), mit der sich Flüssigkeitsansammlungen in der Makula präzise beurteilen lassen. Wesentlich für die Therapieplanung ist, basierend auf der Fluoreszenzangiografie, eine Unterscheidung zwischen ischämischen und nicht ischämischen Gefäßverschlüssen und dies aufgrund des Konversionsrisikos auch im weiteren Therapieverlauf regelmäßig zu kontrollieren, das Ausmaß eines MÖ zu beurteilen und insbesondere auch mögliche Neovaskularisationen frühzeitig zu erkennen [31]. Eine retrospektive Analyse von 77 Patienten mit einem Neovaskularisationsglaukom ergab, dass etwa 40 % der Patienten einen RVV aufwiesen [32].

NEUE DIAGNOSTISCHE OPTIONEN – PERIPHERIE KONTROLLIEREN

In den letzten Jahren haben sich die Möglichkeiten für die präzise Diagnosestellung eines RVV zudem deutlich erweitert. So stellt die OCT-Angiografie eine Möglichkeit dar, alle Schichten des retinalen Gefäßsystems auch ohne Farbstoffinjektion präzise darzustellen [33]. Spaide et al. verglichen die OCT-Angiografie mit dem Goldstandard Fluoreszenzangiografie bei zwölf Augen und stellten fest, dass mittels Fluoreszenzangiografie die radialen peripapillären und die tiefen Kapillarnetze nicht dargestellt werden können. Hingegen wurden mit der OCT-Angiografie alle Schichten des retinalen Gefäßsystems abgebildet, und die daraus gewonnenen Erkenntnisse können die klinische Beurteilung der Netzhaut beeinflussen. Auch die foveale avaskuläre Zone lässt sich mittels OCT-Angiografie sehr gut erfassen. Ein Vergleich mit der Fluoreszenzangiografie ergab eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Methoden, sowohl beim Venenastverschluss als auch beim retinalen Venenverschluss [34]. Die OCT-Angiografie könnte daher zukünftig die Fluoreszenzangiografie zur Bestimmung der fovealen avaskulären Zone ersetzen. Im klinischen Alltag ist dies von großer Bedeutung, da die Größe der fovealen avaskulären Zone invers mit der Sehschärfe korreliert, das heißt: je größer die Fläche, desto schlechter die Sehleistung [35]. Weiterhin gilt es bei RVV – sowohl bei Erstdiagnose als auch im weiteren Verlauf der Behandlung –, nicht nur die Netzhautmitte zu kontrollieren, sondern unbedingt regelmäßig auch die Peripherie, um mögliche Ischämien festzustellen, die auch im Verlauf des Verschlussgeschehens auftreten können [31]. Ein Vergleich der Ultraweitwinkelfluoreszenzangiografie mit der Weitwinkel-OCT-Angiografie ergab, dass die foveale avaskuläre Zone, nicht perfundierte Netzhautareale, Kapillarveränderungen und Kollateralgefäße mit beiden Methoden gut darstellbar sind [36]. Auch auf künstlicher Intelligenz basierende Systeme können zukünftig die Diagnosestellung bei RVV unterstützen und erleichtern: So war ein mit über 30.000 Bildern von mehr als 5000 Patienten trainierter Deep-Learning-Algorithmus in der Lage, anhand von Ultraweitwinkelfundusaufnahmen die Fläche nicht perfundierter Areale mit guter Sensitivität und Spezifität zu erfassen [37].

ZENTRALE ROLLE VON VEGF BEI MÖ UND RVV

Auch zur Therapie eines MÖ bei RVV hat sich VEGF als effektives Ziel erwiesen [38, 39, 40]. Zu Beginn des pathologischen Kreislaufes steht die retinale Minderdurchblutung und Hypoxie mit konsekutiver verstärkter Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren wie VEGF [41, 42, 43]. Dies wiederum fördert Prozesse wie Entzündung und Neovaskularisation. Zudem kommt es zum Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und zur Leckage. Diese pathologische Gefäß-

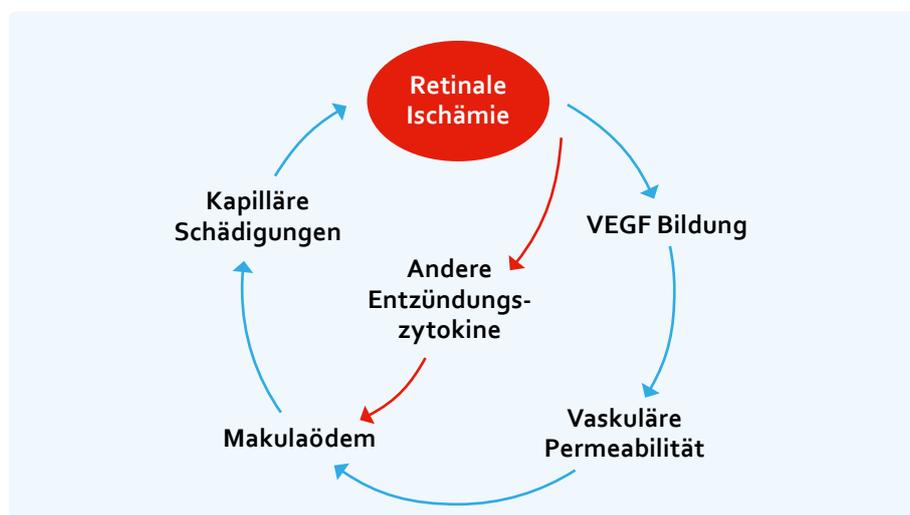


Abbildung 5
Pathophysiologische Mechanismen bei retinalem Venenverschluss.
Modifiziert nach [41]

permeabilität kann zur Entwicklung eines Makulaödems führen, das wiederum zu kapillären Schädigungen führt und somit die retinale Ischämie weiter verstärkt (● Abb. 5).

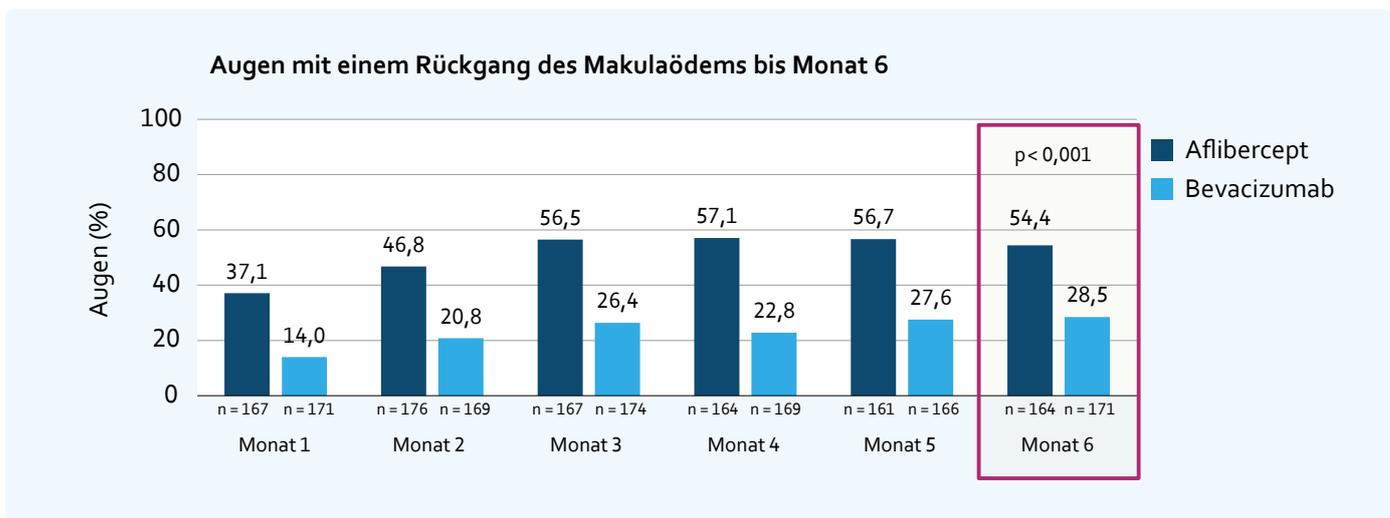
Aufgrund dieser zentralen Rolle von VEGF hat sich die intravitreale Gabe von Anti-VEGF-Wirkstoffen auch beim Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschlusses zur Therapie der ersten Wahl entwickelt und zu einer deutlichen Verbesserung von Morphologie und Funktion geführt [27]. Wie zahlreiche Studien einheitlich zeigen, können die Patienten mit einer optimalen Behandlung etwa 15 bis 20 Buchstaben Visusgewinn erzielen, erreichen in über 50 % der Fälle wieder eine Lesefähigkeit und entwickeln im Optimalfall keine Neovaskularisationen [31, 39, 40, 44–47]. Bei der Behandlung des MÖ infolge eines RVV spielt die Zeit bis zum Therapiebeginn eine große Rolle. Generell gilt: Je früher die Anti-VEGF-Therapie startet und je lückenloser sie insbesondere zu Beginn umgesetzt wird, desto besser sind die Aussichten für die Visusentwicklung. Denn je schneller sich ein MÖ zurückbildet, umso geringer sind morphologische Schäden und desto größer ist die Chance auf gute Visusergebnisse sowie auf individuell verlängerte therapiefreie Intervalle.

HEAD-TO-HEAD-STUDIEN ZUM VERGLEICH DER WIRKSTOFFE

In Bezug auf die derzeit bei RVV vorwiegend eingesetzten Anti-VEGF-Präparate liegen verschiedene Head-to-Head-Studien vor. So wurden etwa in der SCORE-II-Studie Bevacizumab und Aflibercept bei 362 Patienten mit RVV untersucht [48]. In beiden Gruppen erhielten die Patienten durchschnittlich sechs Injektionen im Verlauf von sechs Monaten und erreichten im Mittel einen Visusgewinn von über 18 ETDRS-Buchstaben. Deutliche Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Rückganges des MÖ, wie eine Post-hoc-Analyse ergab (● Abb. 6): Im Vergleich zur Bevacizumab-Gruppe erreichten signifikant mehr Augen der Aflibercept-Gruppe einen Rückgang des MÖ ($p < 0,001$). Auch die Quote einer vollständigen Resorption des MÖ – gemittelt über die sechs Monate – fiel in der Bevacizumab-Gruppe signifikant niedriger aus als in der Aflibercept-Gruppe (OR 0,28, $p < 0,001$).

Abbildung 6

Unter Aflibercept signifikant höherer Anteil an Augen mit (vollständigem) Rückgang des MÖ als unter Bevacizumab. Post-hoc-Analyse der SCORE-II-Studie. Der Rückgang des Makulaödems wurde anhand folgender Kriterien bewertet: CST $< 300 \mu\text{m}$ UND keine subretinale oder intraretinale Flüssigkeit UND keine zystoiden Räume. Daten nach [48]



In der prospektiven, randomisierten Nichtunterlegenheitsstudie LEAVO wurde die klinische Wirksamkeit von Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab zur Behandlung von Patienten mit ZVV miteinander verglichen (Nichtunterlegenheitsgrenze: fünf ETDRS-Buchstaben) [49]. Die Patienten erhielten vier aufeinanderfolgende monatliche Injektionen und wurden anschließend gemäß PRN-Regime je nach bestehender Krankheitsaktivität weiterbehandelt. Zum Studienende in Woche 100 war die Sehschärfe in der Aflibercept-Gruppe mit durchschnittlich +15,1 ET-

DRS-Buchstaben am stärksten angestiegen, gefolgt von Ranibizumab (+12,5) und Bevacizumab (+9,8). Gleichzeitig waren unter Aflibercept mit durchschnittlich zehn Injektionen im Verlauf von zwei Jahren weniger Injektionen erforderlich als in den beiden anderen Wirkstoffgruppen (Becavizumab 11,5 und Ranibizumab 11,8 Injektionen). Während Bevacizumab in Woche 100 keine Nichtunterlegenheit gegenüber den beiden anderen zugelassenen Wirkstoffen erreichte, erzielte Aflibercept hingegen den primären Endpunkt der Nichtunterlegenheit gegenüber Ranibizumab. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Bevacizumab nicht gegen Aflibercept oder Ranibizumab austauschbar sei.

VISUSANSTIEG UND ERHALT BEI VENENASTVERSCHLUSS

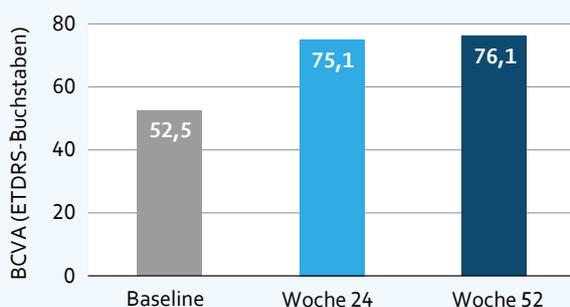
Wie bei anderen retinalen Gefäßerkrankungen bieten individualisierte Therapie-konzepte auch bei RVV die Möglichkeit, die Injektionsintervalle bei Krankheitsstabilität zu verlängern und so die Behandlungslast für Patienten und Angehörige bestmöglich zu reduzieren – bei gleichzeitigem Erhalt der initial erzielten Visus-gewinne. Die prospektive, multizentrische PLATON-Studie untersuchte den Ein-satz von Aflibercept im T&E-Regime bei Patienten mit VAV (n = 48) [50]. Nach drei initialen, monatlichen Injektionen konnten die Patienten im T&E-Regime je nach Krankheitsaktivität weiterbehandelt werden, wobei die Intervalle in vierwöchi-gen Schritten bis zu einem maximalen Intervall von 16 Wochen angepasst werden konnten. Patienten, die während der Initialphase einen Visus von $\geq 1,0$ erreichten, konnten sofort mit einer Intervallverlängerung fortfahren. Zu Woche 52 hatten die Patienten im Mittel 23,6 Buchstaben gewonnen. Dieser Visusgewinn wurde bis zu Woche 52 aufrechterhalten (● Abb. 7). Insgesamt hatten 73 % der Patienten bis zu Woche 52 einen Visusgewinn von ≥ 15 Buchstaben erreicht. Das mittlere Behand-lungsintervall am Studienende zu Woche 52 betrug 14,4 Wochen, und 71 % der Patienten erreichten ein 16-wöchiges Behandlungsintervall.

Abbildung 7

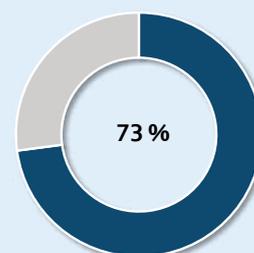
Klinisch bedeutsame Visusver-besserung bei Patienten mit VAV unter Aflibercept im T&E-Regime im Rahmen der PLATON-Studie. Daten nach [50]

Abkürzungen
BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe
ETDRS = Early Treatment Diabetic Retino-pathy Study

Mittlere BCVA gegenüber Baseline, Woche 24 und Woche 52



Anteil der Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben gegenüber Baseline bis Woche 52



INDIVIDUALISIERTE THERAPIE BEI ZENTRALVENENVERSCHLUSS

Auch bei MÖ infolge eines ZVV können Patienten unter einer individualisierten Aflibercept-Therapie im T&E-Regime deutliche Visusverbesserungen bei gleich-zeitig reduzierter Behandlungslast erreichen, wie die prospektive, randomisierte Phase-IV-Studie CENTERA zeigt [51]. Zu Beginn wurden die Patienten bis zum Er-reichen der Krankheitsstabilität oder bis zu Woche 20 mit monatlichen Injektionen intensiv therapiert. Im Anschluss konnten gemäß T&E-Regime die Therapieinter- valle je nach Krankheitsaktivität beibehalten, verkürzt oder verlängert werden. Be-reits nach vier Wochen konnte ein deutlicher Visusanstieg festgestellt werden, bis zu Woche 24 wurden im Mittel 20 Buchstaben gewonnen und bis zum Studienende

in Woche 76 erhalten. Etwa zwei Drittel der Patienten erzielten einen Visusanstieg von ≥ 15 Buchstaben. Zudem verbesserte sich die Morphologie deutlich, während gleichzeitig die Behandlungslast durch Anwendung des T&E-Regimes im Zeitverlauf deutlich gesenkt werden konnte: Während innerhalb der ersten 24 Wochen noch durchschnittlich fünf Injektionen erforderlich waren, wurden innerhalb der letzten 24 Wochen nur drei Injektionen gegeben. Bei über zwei Drittel der Patienten wurde am Studienende ein Intervall von acht Wochen oder länger festgelegt. Insgesamt verhilft somit eine konsequente Anti-VEGF-Therapie auch Patienten mit MÖ infolge eines RVV im Mittel zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen ihres Sehvermögens. Eine Individualisierung mittels T&E-Regime nach intensivem und lückenlosem Therapiestart trägt entscheidend dazu bei, die Behandlungslast im Zeitverlauf zu reduzieren, und ermöglicht so eine bedarfsgerechte Versorgung.

FAZIT

- Eine weitere Zunahme diabetischer Augenerkrankungen wird befürchtet.
- Anti-VEGF-Therapie ist das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung eines visusmindernden Makulaödems mit fovealer Beteiligung bei Diabetes sowie nach RVV.
- In beiden Fällen sind ein intensiver Therapiestart und konsequente Weiterbehandlung wesentlich für langfristig gute Visusergebnisse.
- Bei DMÖ korrelieren Injektionszahl und Visusgewinne ab der zweiten Injektion linear miteinander.
- Behandlung im T&E-Regime ermöglicht sowohl bei DMÖ als auch bei MÖ infolge RVV, initial erzielte Visusgewinne bei reduzierter Behandlungslast dauerhaft zu erhalten.
- Mit Aflibercept im T&E-Regime sind bei DMÖ und RVV Verlängerungen des Therapieintervalls auf 16 Wochen möglich und wirksam.
- Patienten mit DMÖ sollten unter langen Therapieintervallen regelmäßig kontrolliert werden, um unkontrollierter Krankheitsprogression (Ischämien, Proliferationen) konsequent vorzubeugen.
- Bei RVV muss das Ausmaß von MÖ und zentralen sowie peripheren retinalen Ischämien regelmäßig erfasst und im (Therapie-)Verlauf kontrolliert werden.

LITERATUR

1. deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/veroeffentlichungen/gesundheitsbericht
Zugriff: März 2023
2. Li JQ et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35: 11–23.
3. Ciulla TA et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003; 26: 2653–2664
4. Hammes HP et al. DDG Praxisempfehlungen, Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie* 2020; 15 (Suppl 1): S175–S180
5. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021. Deutsche Gesellschaft Diabetes und Deutsche Diabetes Hilfe. Kirchheim Verlag
6. Ciulla TA et al. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 216–221
7. Ziemssen F et al. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther* 2018; 9: 2271–2289
8. Ziemssen F et al. Delayed treatment initiation of more than 2 weeks. Relevance for possible gain of visual acuity after anti-VEGF therapy under real life conditions (interim analysis of the prospective OCEAN study). *Ophthalmologie* 2016; 113: 143–151
9. Ehlken C et al. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clinical Ophthalmology* 2018;12: 13–20
10. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft und Berufsverband der deutschen Augenärzte (BVA). Stellungnahme zur Therapie des diabetischen Makulaödems. Stand August 2019. dog.org
11. Novartis Europharm Limited. Beovu – summary of product characteristics; Februar 2020
12. Novartis Europharm Limited. Lucentis – summary of product characteristics. Oktober 2020
13. Fachinformation Vabysmo, roche.at/content/dam/rochexx/roche-at/roche_austria/de_AT/documents/arzneimittel/vabysmo/Fl_Vabysmo.pdf, Stand September 2022
14. Fachinformation Aflibercept, Stand Dezember 2022. fachinfo.de/suche/fi/014339
15. 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
16. Uemura A et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Ret Eye Res* 2021; 84: 100954
17. Wells JA et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016; 123 :1351–1359
18. Korobelnik J-F et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247–2254
19. Wykoff CC et al. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 631–636
20. Garweg et al. Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year: VIOLET, a Prospective Randomized Trial. *Adv Ther* 2022; 39: 2701–2716
21. Kim YC et al. Two-year outcomes of the treat-and-extend regimen using aflibercept for treating diabetic macular oedema. *Sci Rep* 2020; 10: 22030
22. ClinicalTrials.gov PHOTON. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04429503?term=NCT04429503&draw=2&rank=1. Zugriff: März 2023
23. Bayer Pressemitteilung: 8. September 2022. bayer.com/media/aflibercept-8-mg-erster-wirkstoff-mit-verlaengerten-injektionsintervallen-von-16-wochen-bei-bis-zu-89-prozent-der-patienten Zugriff: März 2023
24. Brown et al. American Academy of Ophthalmology (AAO) 2022, 30. September – 3. Oktober 2022

25. investor.regeneron.com/events/event-details/retina-society-55th-annual-scientific-meeting/ Zugriff Mai 2023
26. Morley MG, Heier JS. Venous obstructive disease of the retina *Ophthalmology*. 3rd ed. 2009: 597–605
27. 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: 24.04.2018
28. Song P et al. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors *J Global Health* 2019; 9:010427.
29. Ponto KA et al. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion: the Gutenberg Health Study. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1254–1263
30. Feltgen N, Pielen A. Retinal vein occlusion: Therapy of retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 2015; 112: 607–618
31. Brown DM et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118: 1594–602
32. Strzalkowski P et al. Combined vitrectomy, near-confluent panretinal endolaser, bevacizumab and cyclophotocoagulation for neovascular glaucoma - a retrospective interventional case series. *F1000Res* 2020; 9: 1236
33. Spaide RF et al. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 45–50
34. Werner JU et al. Comparison of foveal avascular zone between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography in patients with retinal vein occlusion. *PLoS One* 2019;14: e0217849
35. Casselholm de Salles M et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Central Retinal Vein Occlusion: Correlation Between the Foveal Avascular Zone and Visual Acuity. *IOVS* 2016; 57: OCT242–OCT246. doi.org/10.1167/iovs.15-18819
36. Siying L et al. Comparison of widefield swept-source optical coherence tomography angiography with ultra-widefield fluorescein angiography for the evaluation of lesions in retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol* 2022; 22: 422
37. Inoda S et al. Deep-learning-based AI for evaluating estimated nonperfusion areas requiring further examination in ultra-widefield fundus images. *Sci Rep* 2022; 12: 21826
38. Heier JS et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology* 2012; 119: 802–809
39. Holz FG et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmology* 2013; 97: 278–284
40. Brown DM et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 429–437
41. Browning DJ. Pathophysiology of retinal vein occlusions. In: *Retinal Vein Occlusions*, Springer Science+Business Media, New York, 2012
42. Jonas JB, Lam DSC. Retinal Vein Occlusions. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2012; 1(6): 355–363
43. Uemura A et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res* 2021; 84: 100954
44. Hoerauf H et al. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 169: 258–267
45. Hattenbach LO et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol* 2018; 96: e10–e18
46. Boyer D et al. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology* 2012; 119: 1024–1032

47. Campochiaro PA et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1102–1112
48. Scott IU et al. SCORE2 Investigator Group. Effect of bevacizumab vs. aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial *JAMA*. 2017; 317: 2072–2087
49. Hykin P et al. Clinical Effectiveness of Intravitreal Therapy With Ranibizumab vs Aflibercept vs Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 1256–1264
50. Park DG et al. Prospective trial of treat-and-extend regimen with aflibercept for branch retinal vein occlusion: 1-year results of the PLATON trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259: 2879–2886
51. Korobelnik JF et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: the CENTERA Study. *Am J Ophthalmol* 2021; 227: 106–115

Referenten

Prof. Dr. med. Friederike Schaub
Leitende Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Universitätsmedizin Rostock
Doberaner Straße 140
18057 Rostock

Dr. med. Peter Strzalkowski
Oberarzt
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden

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: © Africa Studio – shutterstock.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).

? Welche Aussage zur Therapie bei DMÖ mit zentraler Beteiligung sowie bei MÖ infolge RVV ist korrekt?

- Es kann keinerlei Visusgewinn erzielt werden.
- Eine panfokale Lasertherapie ist das Mittel der ersten Wahl.
- Eine Kortikosteroidtherapie ist das Mittel der ersten Wahl.
- Eine Anti-VEGF-Therapie ist das Mittel der ersten Wahl.
- Die Netzhautperipherie muss nicht beachtet werden, sofern sich das zentrale MÖ bessert.

? Was empfehlen die Stellungnahmen der Fachgesellschaften hinsichtlich Therapiestart und Fortsetzung bei DMÖ und MÖ infolge RVV?

- Die Anti-VEGF-Therapie sollte rasch und intensiv gestartet sowie konsequent fortgesetzt werden.
- Es gibt keine Empfehlungen zur Therapie von DMÖ oder MÖ infolge RVV.
- Nach intensivem Start mit drei monatlichen Injektionen kann die Behandlung beendet werden.
- In beiden Indikationen sind insgesamt neun initiale, monatliche Injektionen erforderlich; erst anschließend ist eine Individualisierung möglich.
- In beiden Indikationen sollte in den ersten beiden Jahren mit fixen monatlichen Injektionen behandelt werden.

? Welche Rolle spielt PIGF beim DMÖ?

- Keine
- PIGF und VEGF-A liegen bei DMÖ beide deutlich erhöht vor und verstärken sich bei der Ödembildung gegenseitig.
- PIGF inhibiert VEGF-A und reduziert so die Ödembildung.
- Bei DMÖ liegt ausschließlich PIGF erhöht vor und ist für die Ödembildung verantwortlich.
- PIGF führt lediglich zur Ansammlung von Sub-RPE-Flüssigkeit.

? Welche Aussage zu Anti-VEGF-Wirkstoffen ist korrekt?

- Alle Anti-VEGF-Wirkstoffe binden sowohl VEGF-A als auch PIGF.
- Alle Anti-VEGF-Wirkstoffe binden sowohl VEGF-A als auch Ang-2.
- Aflibercept bindet als einziger Anti-VEGF-Wirkstoff neben VEGF-A auch PIGF; beide mit deutlich höherer Bindungsaffinität als die natürlichen Rezeptoren.
- Faricimab bindet als einziger Anti-VEGF-Wirkstoff neben VEGF-A auch PIGF; beide mit deutlich höherer Bindungsaffinität als die natürlichen Rezeptoren.
- Alle Anti-VEGF-Wirkstoffe binden lediglich an VEGF-A, alle mit deutlich höherer Bindungsaffinität als die natürlichen Rezeptoren.

? Welche Aussage zur Anwendung des T&E-Regimes ist korrekt?

- Das T&E-Regime darf bei DMÖ und RVV nicht angewendet werden.
- Das T&E-Regime darf bei DMÖ erst im zweiten Therapiejahr angewendet werden.
- Das T&E-Regime muss ab der ersten Injektion angewendet werden; ein Upload zuvor darf nicht erfolgen.
- Das T&E-Regime ermöglicht sowohl bei DMÖ als auch bei MÖ infolge RVV, initial erzielte Visusgewinne bei reduzierter Behandlungslast dauerhaft zu erhalten.
- Mit dem T&E-Regime werden zwar verlängerte Therapieintervalle erreicht, allerdings nur um den Preis der Visusverschlechterung.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Was ergab die Studie SCORE II zum Einsatz verschiedener Anti-VEGF-Medikamente bei RVV?

- Alle Wirkstoffe wirken absolut gleichwertig.
- Ranibizumab weist eine überlegene Wirksamkeit gegenüber allen anderen Anti-VEGF-Wirkstoffen auf.
- Unter Aflibercept erreichten mehr Augen einen (vollständigen) Rückgang des MÖ als unter Bevacizumab.
- Bevacizumab weist eine überlegene Wirksamkeit gegenüber allen anderen Anti-VEGF-Wirkstoffen auf.
- Alle Anti-VEGF-Wirkstoffe erzielen nur bei fixer, monatlicher Injektion Visusgewinne.

? Welche Aussage zur Unterbehandlung bei Patienten mit DMÖ ist korrekt?

- Unterbehandlung gefährdet den Visusgewinn; lineare Korrelation von Injektionszahl und Visusgewinn ab der zweiten Injektion.
- Bessere Visusprognose bei Unterbehandlung
- Im klinischen Alltag gibt es keine Unterbehandlung bei Patienten mit DMÖ.
- Unterbehandlung ist nur bei Therapie nach dem T&E-Schema zu befürchten.
- Keine

? Was ist bei Patienten mit langen Therapieintervallen zu beachten?

- Nichts Besonderes
- Patienten mit DMÖ sowie MÖ infolge RVV erreichen keine langen Therapieintervalle, da fixe monatliche Injektionen erforderlich sind.
- Regelmäßige Kontrollen des Kammerwinkels und der retinalen Peripherie sind erforderlich, um ischämische Netzhautareale und Neovaskularisationen rechtzeitig zu erkennen.
- Das Intervall sollte 8 Wochen nicht überschreiten
- Lange Therapieintervalle sind nicht erforderlich, da die Behandlung nach drei Injektionen beendet werden kann.

? Was bringt die OCT-Angiografie bei RVV?

- Keinerlei zusätzlichen Erkenntnisgewinn
- Nur die tiefen Netzhautschichten sind ohne Farbstoffinjektion darstellbar, allerdings auch die foveale avaskuläre Zone, die invers mit der Sehschärfe korreliert.
- OCT-Angiografie ist zur Erstdiagnosestellung eines RVV zwingend erforderlich.
- OCT-Angiografie kann nur im Zusammenhang mit Deep-Learning-Algorithmen die Diagnostik unterstützen.
- Alle Schichten des retinalen Gefäßsystems sind auch ohne Farbstoffinjektion präzise darstellbar; insbesondere die foveale avaskuläre Zone, die invers mit der Sehschärfe korreliert.

? Welche Ergebnisse können mit Aflibercept im T&E-Regime bereits im ersten Behandlungsjahr bei DMÖ erreicht werden?

- Aflibercept darf erst im zweiten Behandlungsjahr im T&E-Regime eingesetzt werden.
- Nach zwei Jahren: klinisch bedeutsame Visusgewinne bei deutlichen Intervallverlängerungen (z. B. >60 % Patienten auf 16 Wochen)
- Aflibercept darf erst im dritten Behandlungsjahr im T&E-Regime eingesetzt werden.
- Nach zwei Jahren können 70 % der Patienten mit Intervallen von 16 Wochen oder länger behandelt werden, allerdings nur bei gleichzeitig deutlichen Visuseinbußen.
- Nach zwei Jahren Erhalt des Ausgangsvisus und Stabilisierung des Ödems