



# Individualisierte Therapiekonzepte bei nAMD – Evidenz und Umsetzung im Praxisalltag

Prof. Dr. med. Philipp S. Mütther, Aachen  
Prof. Dr. med. Ramin Khoramnia, Heidelberg  
Dr. med. Joshua Torrent Despouy, Neustadt in Holstein

## Zusammenfassung

Derzeit sind in Deutschland etwa sieben Millionen Menschen von den Frühstadien einer altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) betroffen. Die intravitreale operative Medikamentengabe von Anti-VEGF-Medikamenten (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) konnte in klinischen Studien bei den meisten Patienten mit neovaskulärer AMD (nAMD) das Sehvermögen verbessern oder erhalten. Bestimmte pharmakologische Eigenschaften der verschiedenen Wirkstoffe stellen eine Rationale für individualisierte Therapiekonzepte mit verlängerten Therapieintervallen dar.

Lernen Sie hier, welche Unterschiede zwischen den Anti-VEGF-Wirkstoffen bestehen, welche Visusergebnisse sich mit einem proaktiven, individualisierten „Treat and Extend (T&E)“-Behandlungskonzept erzielen lassen und erfahren Sie, wie sich das T&E-Konzept in den Praxisalltag integrieren lässt.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die pharmakologischen Unterschiede der Anti-VEGF-Wirkstoffe,
- ✓ die Rationale für ein individualisiertes Behandlungskonzept mit verlängerten Intervallen,
- ✓ die wesentlichen Vorteile des proaktiven T&E-Behandlungskonzeptes,
- ✓ Kriterien für einen idealen Therapieplan bei nAMD,
- ✓ Therapieerfolge, die mithilfe des T&E-Konzeptes erzielt werden können,
- ✓ hilfreiche Tipps zur Implementierung des T&E-Konzeptes in der Praxis.

## 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](http://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.

## Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)



**Anti-VEGF-Therapie hat dazu beigetragen, die Zahl der Erblindungen und Sehbehinderungen infolge AMD erheblich zu reduzieren**

**Aflibercept bindet als einziger Wirkstoff VEGF-A und den Plazentawachstumsfaktor (PlGF) mit höherer Affinität als deren natürliche Rezeptoren**

## EINLEITUNG

Nach wie vor ist die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) eine der häufigsten Erblindungsursachen in der älteren Bevölkerung [1]. In Deutschland sind derzeit knapp sieben Millionen Menschen von Frühstadien einer AMD betroffen wie die Gutenberg-Gesundheitsstudie, ein international renommiertes Forschungsprojekt der Universitätsmedizin Mainz, ergeben hat [2]. Zudem ist aufgrund der demografischen Entwicklung in den nächsten Jahren eine weitere Zunahme der Fallzahlen zu erwarten [3]. Um dieser steigenden Zahl an Patienten mit AMD möglichst langfristig ein gutes Sehvermögen zu erhalten, sind effiziente Therapien gefragt. Für die neovaskuläre Form der Erkrankung (nAMD), die für die überwiegende Mehrheit der Sehverluste verantwortlich ist, stehen mit intravitrealen operativen Medikamentengaben (IVOM) von Anti-VEGF-Medikamenten (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) effektive Therapien zur Verfügung [1].

## UNÜBERTROFFEN BEI nAMD: ANTI-VEGF-THERAPIE

Bereits vor über zehn Jahren hat die intravitreale Anti-VEGF-Therapie ihren Siegeszug angetreten und ist bis heute unübertroffen in der Behandlung der nAMD. Sie hat dazu beigetragen, die Zahl der Erblindungen oder Sehbehinderungen infolge einer AMD erheblich zu reduzieren und die nAMD von der Liste der unheilbaren Krankheiten zu streichen [1, 4]. Wegweisende klinische Studien haben gezeigt, dass eine intravitreale Hemmung von VEGF-A den pathophysiologischen Prozess der AMD effizient blockieren, die retinale Morphologie wiederherstellen und bei den meisten nAMD-Patienten das Sehvermögen verbessern oder erhalten kann [1].

## HOCHAFFINE BINDUNG – DIE WIRKSTOFFE IM VERGLEICH

Derzeit sind mit Aflibercept und Ranibizumab zwei Wirkstoffe zur intravitrealen Anti-VEGF-Therapie zugelassen, wohingegen Bevacizumab off Label angewendet wird [5, 6, 7]. Grundsätzlich weisen alle drei Wirkstoffe das gleiche Wirkprinzip auf: Sie binden VEGF-A und supprimieren so die Wirkung des Wachstumsfaktors. Dennoch gibt es Unterschiede zwischen den Wirkstoffen: So bindet Aflibercept als einziger Wirkstoff VEGF-A und den Plazentawachstumsfaktor (PlGF) mit höherer Affinität als deren natürliche Rezeptoren. Zudem weist es als einziger Wirkstoff neben der Bindestelle für VEGF-A zusätzlich auch eine Bindestelle für den PlGF auf, der bei pathologischen angiogenen Prozessen, wie etwa retinalen Gefäßkrankungen, ebenfalls verstärkt exprimiert wird [8, 9]. Der daraus resultierende multimodale Wirkmechanismus führt dazu, dass Aflibercept die vaskuläre Durchlässigkeit pathologischer Gefäße bei nAMD minimieren und gleichzeitig auch den im Rahmen der Erkrankung ebenfalls auftretenden inflammatorischen Veränderungen entgegenwirken kann. Auch wenn die Studienlage nicht völlig einheitlich ist [10], so haben Papadopoulos et al. für Aflibercept doch eine deutlich höhere Bindungsaffinität zu VEGF-A im experimentellen Studienmodell gezeigt als für die beiden anderen Wirkstoffe (● **Abb. 1**) [9]. Zudem haben sie gezeigt, dass Aflibercept selbst bei niedrigen Wirkstoffkonzentrationen noch eine große Menge an VEGF-Molekülen abfangen kann [9].

## INDIVIDUELLE SUPPRESSIONSZEITEN – RATIONALE FÜR INDIVIDUELLE THERAPIE

Weiterhin scheinen Anti-VEGF-Wirkstoffe je nach Patient unterschiedliche und individuell verschiedene Suppressionszeiten zu entfalten. So ergab eine Analyse von 27 Vorderkammerproben, die direkt vor einer erneuten Injektion bei nAMD-Patienten entnommen wurden, dass Aflibercept die wässrigen VEGF-A-Konzentrationen mit einer mittleren Dauer von  $71 \pm 18$  Tagen bis unter das untere Detektionslimit ( $<4$  pg/ml) supprimiert, wobei sich individuell deutliche Unterschiede zeigten [11].

HOCHAFFINE BINDUNG – DIE WIRKSTOFFE IM VERGLEICH

Kinetische Bindung an die VEGF-Molekülfamilie *in vitro*

	Aflibercept	VEGFR-1	Ranibizumab	Bevacizumab	VEGFR-2
Kd (VEGF-A <sub>165</sub> )	0,49 pM	9,3 pM	46 pM	58 pM	88,8 pM

Niedriger Wert = stärkere Bindung

- Aflibercept bindet VEGF-A mit einer höheren Affinität als seine natürlichen Rezeptoren
- In anderem Versuchsaufbau wurde keine höhere Bindungsaffinität für Aflibercept als für Ranibizumab nachgewiesen; keine Unterschiede hinsichtlich VEGF-Inhibition gezeigt
- Bevacizumab ist nicht zum intravitrealen Gebrauch zugelassen

In einer vergleichenden, prospektiven Untersuchung mit sieben Augen bei Patienten mit persistierender choroidaler Neovaskularisation wurde eine mittlere Suppressionsdauer von etwa zehn Wochen für Aflibercept gemessen und im Vergleich dazu für Ranibizumab eine mittlere Suppressionsdauer von  $34 \pm 5$  Tagen mit ebenfalls individuellen Unterschieden [12]. Vergleichbare Ergebnisse wurden für Ranibizumab auch in einer weiteren Untersuchung mit über 800 Kammerwasserproben von 83 Augen ermittelt [13].

Allerdings muss im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen festgehalten werden, dass es trotz anhaltender VEGF-Suppression in der Vorderkammer dennoch zu morphologischen Rezidiven in der Netzhaut kommen kann. Die individuelle Erkrankungsaktivität kann sich also trotz stabiler Suppression ändern. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass VEGF nicht der einzige Faktor für eine Erkrankungsaktivität bei nAMD ist, sondern gewissermaßen als „Benzin“ die Erkrankung zwar aufrechterhält, wohingegen der „Anlasser“, der für ein Wiederaufblühen der Erkrankungsaktivität sorgt, bislang noch nicht bekannt ist.

Doch auch wenn die in experimentellen Untersuchungen erfassten, unterschiedlichen Suppressionszeiten daher explizit nicht mit einer klinischen Wirkdauer der Substanzen im Auge gleichzusetzen sind, kann dennoch festgehalten werden, dass individuelle Suppressionszeiten den Ansatz eines Therapiekonzeptes mit individualisierten Intervallen unterstützen.

**INDIVIDUALISIERTES, PROAKTIVES THERAPIEKONZEPT: TREAT AND EXTEND (T&E)**

Eine derartige Möglichkeit zur individualisierten Behandlung mit verlängerten Therapieintervallen bietet das proaktive T&E-Therapiekonzept. Dabei erhält der Patient bei jedem Besuch eine Injektion. Gleichzeitig wird basierend auf funktionellen sowie morphologischen OCT-Befunden entschieden, ob der Abstand zwischen zwei IVOM schrittweise verlängert oder – bei einem Rezidiv – wieder verkürzt werden sollte. So wird ein individuell auf den Patienten zugeschnittenes Therapieintervall ermittelt. Der wesentliche Vorteil dieses Konzeptes liegt in der proaktiven Vorgehensweise, die darauf abzielt, bei einem trockenen Makulabefund zu injizieren und diesen langfristig zu erhalten.

Auch die Vision Academy, ein internationales Expertenkomitee, ist von der Leistungsfähigkeit des T&E-Konzeptes überzeugt und nennt als fundamentale Grundpfeiler eines idealen Therapieplanes bei nAMD (● Abb. 2): individuell auf den Patienten abgestimmte Therapieintervalle, eine OCT-basierte Entscheidung, wann (nicht ob) als Nächstes behandelt werden sollte, sowie Behandlungen bei jedem Kontrollbesuch, um so möglichst eine Visusmaximierung und einen langfristigen Visuserhalt für alle nAMD-Patienten zu erreichen [14].

**Abbildung 1**

Experimentelle Vergleichsuntersuchung verschiedener Anti-VEGF-Wirkstoffe ergab für Aflibercept eine höhere Bindungsaffinität zu VEGF-A als für die beiden anderen Wirkstoffe. Daten nach [9]

**Das T&E-Therapiekonzept ermittelt ein individuell auf den Patienten zugeschnittenes Therapieintervall und zielt darauf ab, in einen trockenen Makulabefund zu injizieren und diesen zu erhalten**

Die „Vision Academy“ hat vier Grundsätze identifiziert, die grundlegend sind für jedes Behandlungs-Regime zum anti VEGF Management von Netzhauterkrankungen



Maximieren & Erhalten der Visusgewinne für alle Patienten



Anpassen der Behandlungsintervalle, um Patientenbedürfnissen gerecht zu werden



Entscheiden darüber, wann als nächstes zu behandeln ist, anstatt ob jetzt zu behandeln ist



Behandeln bei jedem Monitoringbesuch

Zusammenfassend empfehlen diese vier Hauptprinzipien den Einsatz eines proaktiven Behandlungsregimes in der Klinik

### Abbildung 2

Das T&E-Behandlungskonzept erfüllt die Kriterien eines idealen Therapieplans gemäß Vision Academy. Daten nach [14]

**nAMD-Patienten können unter dem individualisierten T&E-Behandlungskonzept mit Aflibercept subjektiv wahrnehmbare und somit klinisch relevante Verbesserungen ihres Sehvermögens erreichen**

### EVIDENZ DER INDIVIDUELLEN nAMD-THERAPIE MITTELS T&E

Die Wirksamkeit von zwei verschiedenen T&E-Behandlungskonzepten mit Aflibercept bei nAMD belegen die Ergebnisse der prospektiven, groß angelegten ALTAIR-Studie mit 247 Patienten [15, 16, 17]. In dieser multizentrischen, randomisierten, offenen Studie wurden therapienaive Patienten nach einer Aufsättigungsphase mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen in zwei Behandlungsgruppen randomisiert, in denen die Behandlungsintervalle um jeweils zwei oder vier Wochen angepasst werden konnten. Bei einem trockenen Befund konnte das Intervall verlängert, im Fall eines Rezidivs verkürzt werden. Ausschlaggebend für die Entscheidung zur Intervallanpassung waren visuelle und/oder anatomische, durch ein Protokoll definierte Kriterien, wobei das Intervall zwischen zwei intravitrealen Aflibercept-Injektionen nicht kürzer als acht und nicht länger als 16 Wochen sein durfte.

### VISUSGEWINNE UND DEREN ERHALT BIS ZU ZWEI JAHREN

Nach einem Jahr hatten die Patienten beider Gruppen im Mittel signifikante und mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien vergleichbare Visusgewinne erzielt. Im zweiten Jahr der Studie konnte die Wirksamkeit im Allgemeinen bis einschließlich der letzten Bewertung weitestgehend aufrechterhalten werden. Eine vierwöchige Intervallanpassung war der zweiwöchigen nicht unterlegen: So gewannen Patienten mit zweiwöchiger Anpassung nach zwei Jahren im Mittel 7,6 Buchstaben, bei vierwöchiger Anpassung waren es 6,1 Buchstaben [16, 17].

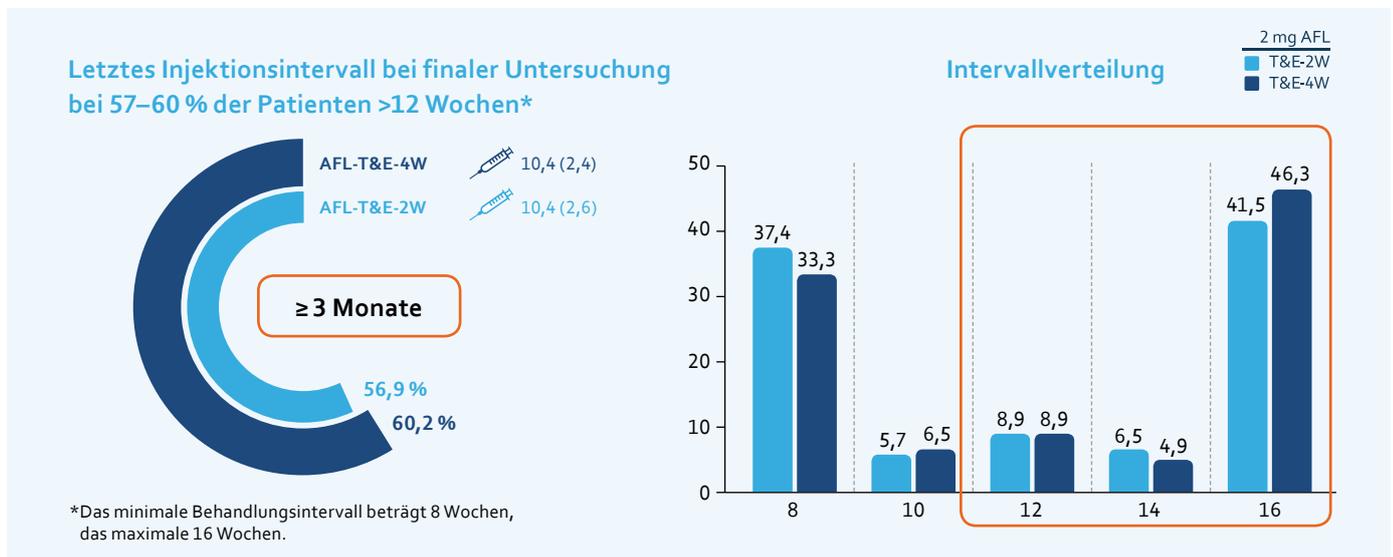
Ganz wesentlich bei der Beurteilung der klinischen Relevanz dieser Ergebnisse ist, dass Patienten subjektiv bereits einen Gewinn von etwa sechs Buchstaben als eine deutliche Verbesserung ihres Sehvermögens wahrnehmen [18]. Letztlich bedeutet dies, dass nAMD-Patienten unter dem individualisierten T&E-Behandlungskonzept mit Aflibercept subjektiv wahrnehmbare und somit klinisch relevante Verbesserungen ihres Sehvermögens erreichen können.

Etwa ein Drittel der Patienten erreicht sogar noch bessere Visusergebnisse und erzielt sowohl nach einem als auch nach zwei Jahren Visusgewinne von 15 Buchstaben und mehr. Auch morphologische Parameter haben sich entsprechend positiv entwickelt: Innerhalb der ersten acht Wochen war eine signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke festzustellen, die bis zu zwei Jahre erhalten blieb.

## VERLÄNGERTE BEHANDLUNGSINTERVALLE – REDUZIERTER THERAPIELAST

Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse beider Gruppen, dass bereits zum Ende des ersten Beobachtungsjahres mit Aflibercept nach einem T&E-Konzept die Intervalle zwischen zwei intravitrealen Injektionen bei fast 60 % der Patienten auf drei Monate und mehr ausgedehnt werden konnten. Dies setzt sich im zweiten Behandlungsjahr fort: So betrug auch zu Woche 96 das letzte Behandlungsintervall bei bis zu 60 % der Patienten drei Monate und länger (● **Abb. 3**). Bei genauerer Analyse zeigt sich zudem, dass für die meisten dieser Patienten tatsächlich erst nach vier Monaten die nächste Injektion geplant war. Diese verlängerten Therapieintervalle resultieren – insbesondere im zweiten Behandlungsjahr – in deutlich reduzierten Injektionszahlen: So lag die durchschnittliche Injektionszahl im zweijährigen Verlauf der Studie bei insgesamt 10,4 Injektionen, womit im zweiten Jahr in der Gruppe mit zweiwöchiger bzw. vierwöchiger Anpassung im Schnitt gerade einmal 3,6 bzw. 3,7 Injektionen verabreicht werden mussten. Für den einzelnen Patienten kann dies eine erhebliche Verringerung der Therapielast bedeuten.

**Therapieintervalle bei fast 60 % der Patienten auf drei Monate und mehr ausgedehnt**



## PROAKTIVES T&E MIT AFLIBERCEPT NUN BEREITS IM ERSTEN BEHANDLUNGSJAHR ZUGELASSEN

Diese Ergebnisse haben eine neue Dosierungsempfehlung für Aflibercept ermöglicht. Nun ist es mit Aflibercept möglich, schon im ersten Jahr nach erfolgter Auf-sättigungsphase – d. h. initial drei aufeinanderfolgende monatliche Injektionen, gefolgt von einer Verlängerung des Behandlungsintervalls auf zwei Monate – auf das T&E-Konzept umzustellen. Bei stabilem funktionellen und/oder morphologischen Befund können die Behandlungsintervalle, anschließend um zwei oder vier Wochen verlängert werden, wobei bislang keine Daten vorliegen für Intervalle die über vier Monate hinausgehen. So kann mit dem T&E-Behandlungskonzept die Zahl der Praxisbesuche deutlich reduziert und gleichzeitig für eine angemessene Anzahl von Injektionen gesorgt werden. Beides kann dazu beitragen, die Krankheit für Patient und Arzt besser beherrschbar zu machen [14].

## WIE LÄSST SICH DAS T&E-BEHANDLUNGSKONZEPT IM PRAXISALLTAG ERFOLGREICH UMSETZEN?

Entscheidend für gute Therapieerfolge im Praxisalltag ist, eine gute Adhärenz der Patienten sicherzustellen. Wesentliche Faktoren, die dazu beitragen, das Vertrauen der Patienten in die Therapie und ihre Adhärenz zu verbessern, sind eine sorgfältige

**Abbildung 3**

Behandlungsintervalle von nAMD-Patienten zu Woche 96 bei Therapie mit zwei verschiedenen T&E-Behandlungskonzepten mit Aflibercept. Bei fast 60 % der Patienten konnte der nächste geplante Injektionstermin auf 12 Wochen und mehr verlängert werden. Daten nach [17].

T&E: Treat and Extend; AFL: Aflibercept; AFL-T&E-2W: zweiwöchige Intervallanpassung; AFL-T&E-4W: vierwöchige Intervallanpassung.

tige Patientenaufklärung, effiziente Praxisabläufe, eine geringe Behandlungslast, ein realistisches Erwartungsmanagement und vor allem gute Visusergebnisse.

### WICHTIGE GRUNDLAGE: UMFASSENDE AUFKLÄRUNG DER PATIENTEN UND ANGEHÖRIGEN

Wesentliche Basis für eine hohe Therapietreue ist zunächst eine umfassende Aufklärung zur Erkrankung und ihrer Therapiemöglichkeiten (● **Abb. 4**). Dafür sollte – bei dem meist älteren Patientenkollektiv – ausreichend Zeit eingeplant werden. Wichtig ist, Patienten und auch deren Angehörigen von Anfang an zu verdeutlichen, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt. Zwar sind die meisten Patienten häufig schon vorab darüber informiert, dass nAMD zu Sehverlusten führen kann, die Chronizität ihrer Erkrankung ist allerdings nur wenigen bewusst: So war nur 17 % der 332 befragten Patienten einer prospektiven Kohortenstudie bekannt, dass es sich bei nAMD um eine chronische Erkrankung handelt [19].

#### Umfassende Patientenaufklärung – Grundlage guter Adhärenz

- **Patienten und Angehörige bei Diagnosestellung umfassend aufklären** – ausreichend Zeit für initiale Aufklärung einplanen
- **Vermitteln, dass nAMD eine chronische Erkrankung ist, die eine „chronische“, d. h. konsequente und langfristige Therapie erfordert** – nur 17 % von 332 befragten nAMD-Patienten war die Chronizität ihrer Erkrankung bekannt
- **Effektivität moderner Anti-VEGF-Therapien erläutern**
- **Erfolgsaussichten einer kontinuierlichen, möglichst proaktiven Therapie darstellen**; dies ist motivierender als Angst vor Erblindung zu schüren
- **Bedeutung ihrer Kooperation für den Behandlungserfolg verdeutlichen**



**Abbildung 4**  
Umfassende Patientenaufklärung – Grundlage guter Adhärenz

Weiterhin sollten sowohl Patienten als auch Angehörigen die Möglichkeiten moderner Therapien aufgezeigt und die Bedeutung einer guten Kooperation verdeutlicht werden: Während die Erkrankung früher aufgrund fehlender Behandlungsmöglichkeiten häufig bis zur Erblindung führte, stehen heute effektive Anti-VEGF-Therapien zur Verfügung. Diese können individuell auf den Patienten angepasst werden und bieten gute Chancen auf Visuserhalt und -verbesserung – sofern sie tatsächlich konsequent umgesetzt werden. Wichtig in diesem Zusammenhang ist sowohl Patienten als auch Angehörigen zu vermitteln, dass der Erfolg der Therapie ganz entscheidend von ihrer Kooperation abhängt.

Auch die Stärken des proaktiven T&E-Konzeptes können bei der Besprechung moderner Therapieoptionen verdeutlicht werden (● **Abb. 5**). Dabei kann das Bild eines Kartenhausspiels hilfreich sein, um die Vorteile eines proaktiven Therapiekonzeptes gegenüber einer reaktiven Strategie zu veranschaulichen. Bei reaktiven Therapiekonzepten erfolgt eine erneute Behandlung erst dann, wenn das Kartenhaus gewissermaßen zusammengebrochen ist, sodass wieder mit einem Neuauf-

**Abbildung 5**  
Vorteile des T&E-Konzeptes verdeutlichen

#### Vorteile des T&E-Konzeptes verdeutlichen

- **Proaktive Therapie** – zielt darauf ab, möglichst dauerhaft einen trockenen Makulabefund zu erhalten und ein Wiederaufflammen der Erkrankungsaktivität zu unterbinden
- **Individualisierte Intervalle** – Therapie abgestimmt auf individuelle Bedürfnisse
- **Planungssicherheit für Arzt und Patient** – dadurch Reduktion des Aufwandes für Patienten und Angehörige
- **Keine exakten Injektionszahlen nennen** – „es wird behandelt, solange Sie es benötigen“
- **Chance auf Visusgewinn, Stabilisierung der Morphologie und Visuserhalt**



bau begonnen werden muss. Im Gegensatz dazu soll bei einer proaktiven Therapie das Kartenhaus mit allen Mitteln stabil gehalten werden. Sie zielt daher darauf ab, möglichst dauerhaft eine trockene Makula zu erhalten und ein Wiederaufflammen der Erkrankungsaktivität zu unterbinden [20].

Zudem sorgt die Festlegung des nächsten Behandlungsintervalls im Voraus für mehr Planungssicherheit, reduziert so den Aufwand für Patienten und Angehörige erheblich – insbesondere bei verlängerten Intervallen – und bietet gleichzeitig die Chance auf Visusverbesserung.

Dabei ist ein realistisches Erwartungsmanagement wesentlich für langfristiges Vertrauen in die Therapie. Konkrete Injektionszahlen sollten daher möglichst nicht genannt werden, um im Fall höherer Injektionszahlen unnötige Enttäuschungen und einen Vertrauensverlust in die Therapie zu vermeiden. Vielmehr empfiehlt es sich, dem Patienten zu verdeutlichen, dass die Therapie individuell auf seine Bedürfnisse abgestimmt und er solange behandelt wird, wie es in seinem Fall erforderlich ist – unter Umständen auch längerfristig.

### AUCH DER ARZT UND SEIN TEAM MÜSSEN UMDENKEN

Auch von Seiten des Arztes erfordert die Umstellung auf das T&E-Konzept ein Umdenken: Das traditionelle Denkmuster, ein trockener Makulabefund sei Zeichen einer gesunden Netzhaut, muss überwunden werden. Denn eine konsequente Umsetzung des proaktiven T&E-Konzeptes erfordert Injektionsgaben bei trockenem Makulabefund. Ebenso sollte das gesamte Praxisteam umfassend weitergebildet werden und das T&E-Konzept vollständig verstanden haben, um auf Nachfragen der Patienten angemessen und korrekt antworten zu können. Weiterhin sollten auch Praxismanagement und Praxisabläufe so umgestaltet bzw. angepasst werden, dass eine effiziente Umsetzung des T&E-Konzeptes im Praxisalltag möglich ist.

### PRAXISABLÄUFE EFFIZIENT GESTALTEN

Aufgrund der guten Planbarkeit von Behandlungsterminen ermöglicht das T&E-Konzept die Implementierung effizienter Praxisabläufe [21]. Dies gilt vor allem dann, wenn eine sogenannte „Ein-Stopp-Strategie“ verfolgt wird, bei der OCT-Kontrolle und Behandlung in einer Hand liegen. Aber auch ein „Zwei-Stopp-System“, bei dem OCT-Kontrollen und Injektionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in unterschiedlichen Zentren durchgeführt werden, kann erfolgreich umgesetzt werden, wenn der Zeitraum zwischen Befundung und Injektion minimiert wird [20]. In diesem Fall kommt einer qualitativ hochwertigen OCT-Aufnahme vom zuweisenden Augenarzt eine besondere Rolle zu, und die Implementierung einer geeigneten Infrastruktur kann förderlich sein, um diese Daten mit dem Kollegen unmittelbar teilen zu können.

Während in Kliniken perioperative Untersuchungen, die Befundung und Injektion meist von verschiedenen Ärzten übernommen werden können, liegt dies im niedergelassenen Bereich meist in einer Hand. Für eine reibungslose Durchführung empfiehlt es sich, möglichst viele Abläufe zu standardisieren. Auch die Einführung eines oder zweier spezieller „IVOM-Tage“ kann zu effizienteren Praxisabläufen bei der Umsetzung des T&E-Konzeptes beitragen.

### OCT-BEFUNDUNG UND PATIENTENFÜHRUNG

Im Praxisalltag erfolgt die Festlegung des nächsten Therapieintervalls in erster Linie basierend auf morphologischen Kriterien. Um dies effizient zu gestalten (● **Abb. 6**), sollte die OCT-Untersuchung standardisiert durch geschultes Personal durchgeführt werden. Die Auswertung sollte die Gesamtheit der OCT-Scans inkludieren (nicht nur ein Schnittbild!) und von geschulten und erfahrenen Ärzten durchgeführt werden. Hierdurch lassen sich Fehlinterpretationen mit konseku-

**Umdenken gefragt:**  
konsequente Umsetzung des proaktiven T&E-Konzeptes erfordert Injektionsgaben bei trockenem Makulabefund

**T&E-Konzept ermöglicht aufgrund guter Planbarkeit die Implementierung standardisierter, effizienter Abläufe**

### OCT-Befundung und Patientenführung

- Standardisierte Durchführung der OCT-Untersuchung von gut geschultem Personal
- Auswertung sollte die Gesamtheit der OCT-Scans inkludieren (nicht nur ein Schnittbild!) und von geschulten und erfahrenen Ärzten durchgeführt werden
- Bereits vor Injektionstermin OCT auswerten und Therapieanpassung bedenken
- Injektionstermine/Therapieanpassungen nutzen, um Patienten auf Vorteile ihrer Therapie hinzuweisen (→ fördert gute Adhärenz):
  - **Stabiler Befund:** Dank guter Kooperation und effektiver Therapie ist Stabilisierung/Verbesserung des Visus eingetreten; Dank T&E-Konzept können Intervalle verlängert und Behandlungslast reduziert werden
  - **Rezidiv:** individualisiertes T&E-Konzept ermöglicht Reduktion der Intervalle, um der Erkrankungsaktivität begegnen zu können



**Abbildung 6**  
OCT-Befundung und Patientenführung

tiven Diskrepanzen in der Befundung und in der Therapieentscheidung vermeiden. Zudem empfiehlt es sich, die OCT-Aufnahmen bereits vor dem Injektionstermin auszuwerten und das nächste Therapieintervall entsprechend festzulegen. Denn sofern kein Vorgespräch stattfindet, fragen Patienten, die das T&E-Konzept vollständig verinnerlicht haben, in der Regel während der Injektion nach dem Ergebnis ihres OCT-Befundes und dem nächsten geplanten Therapieintervall. Darauf sollte man vorbereitet sein. Gleichzeitig können diese Gelegenheiten auch genutzt werden, um erneut die Vorteile des T&E-Konzeptes zu veranschaulichen und auf die langfristige Bedeutung der Mitarbeit des Patienten hinzuweisen. So kann Patienten mit stabilen Befunden erläutert werden, dass dank ihrer guten Kooperation und der effektiven Therapie eine Stabilisierung erreicht werden konnte, die aufgrund des individualisierten Behandlungskonzeptes nun eine Verlängerung der Therapieintervalle und somit Therapieentlastung ermöglicht.

Aber auch im Fall eines Rezidivs kann – und sollte – dem Patienten der Vorteil einer individualisierten Therapie vermittelt werden: Es kann betont werden, dass mit dem T&E-Konzept einer erneuten Erkrankungsaktivität mit verkürzten Therapieintervallen begegnet werden kann, um so die wiederaufgeflamte Aktivität möglichst rasch wieder in den Griff zu bekommen. Diese Vorgehensweise kann dazu beitragen, dass der Patient das Vertrauen in die Therapie nicht verliert und kann so wiederum eine bessere Adhärenz fördern.

### INTERVALLANPASSUNG UND EFFIZIENTE TERMINPLANUNG

Weiterhin empfiehlt es sich, den nächsten Injektionstermin bereits am Tag der Injektion zu vereinbaren (● **Abb. 7**). Dies kann zu einer besseren Planbarkeit für den Patienten und seine Angehörigen und so auch zu einer besseren Therapieadhärenz beitragen. Das geplante Intervall sollte mit dem Patienten besprochen und möglichst sofort in ein digitales Praxismanagementsystem eingegeben werden, sodass auch das Praxispersonal bei der Terminvergabe sofort weiß, welches Intervall zu wählen ist. Sofern dem Personal ohne weitere Rückfragen gestattet ist, den

**Abbildung 7**  
Intervallanpassung und effiziente Terminplanung

### Intervallanpassung und effiziente Terminplanung

- **Nächsten Injektionstermin direkt am Tag der Injektion vereinbaren und mit Patienten besprechen**
- **Sofort in digitales Managementsystem eingeben** (→ Personal bei Terminvergabe ist informiert)
- **Meist zweiwöchige Intervallanpassung im Praxisalltag**
- **Ggf. Personal gestatten, bei Bedarf die Termine um 1–2 Wochen anzupassen** – ist möglich, weil in ALTAIR-Studie Patienten beider Gruppen (2- bzw. 4-wöchige Anpassung vergleichbare Ergebnisse erzielt haben)
- **Sofern mit Patienten vereinbart, ein Recall-System aktivieren** (erhöht Adhärenz)



nächsten Termin – falls erforderlich – auch um eine Woche anzupassen (z. B. bei Urlaub des Patienten), trägt dies zu deutlich effizienteren Praxisabläufen bei. Unterstützt wird diese Vorgehensweise durch Ergebnisse wie die der ALTAIR-Studie, die zeigen, dass Patienten unter Aflibercept sowohl mit vierwöchiger als auch mit zweiwöchiger Anpassung vergleichbare Ergebnisse erzielen [17]. In der Regel wird im Praxisalltag eine zweiwöchige Intervallanpassung bevorzugt, auch weil dann bei Krankheit oder Ferien, wenn der Patient dieses Intervall nicht halten kann, der nächste Behandlungstermin meist problemlos um ein bis zwei Wochen verschoben werden kann. Sofern verfügbar und mit dem Patienten vereinbart, kann auch ein Wiedereinbestell-System (Recall-System) in der Praxissoftware aktiviert werden. Dies kann erheblich zu einer zuverlässigen Einhaltung der Behandlungstermine beitragen.

### WANN SOLLTE EINE FUNDUSKOPIE DURCHGEFÜHRT WERDEN?

Wie beschrieben basiert im Praxisalltag die Planung des nächsten Therapieintervalls in der weitaus überwiegenden Zahl der Patienten meist auf dem OCT-Befund. Eine standardmäßige Funduskopie bei jeder Kontrolle ist im Praxisalltag sehr aufwendig und in der Regel nur schwer umsetzbar. Gestützt wird diese vorwiegend OCT-gestützte Therapieplanung durch Ergebnisse der CATT-Studie [22]. Diese hat gezeigt, dass 98 % der Wiederbehandlungen aufgrund von Flüssigkeitsansammlungen in der Netzhaut veranlasst wurden, die im OCT sichtbar waren. Nur in 1,8 % der Fälle war eine Wiederbehandlung aufgrund einer im Fundusbefund sichtbaren Blutung vorgenommen worden. Gleichwohl müssen auch diese Fälle im Praxisalltag zuverlässig erkannt werden. Eine mögliche praxis- und bedarfsorientierte Vorgehensweise kann es sein, den Patienten während der Injektion nach seiner subjektiven Wahrnehmung seines Sehvermögens zu befragen – ohnehin ein wichtiger Parameter, der erfasst werden sollte, denn schließlich ist es das wesentliche Ziel der Anti-VEGF-Therapie, das Sehvermögen des Patienten zu erhalten oder zu verbessern.

Hat der Patient eine Verschlechterung seines Sehvermögens festgestellt, so lässt sich eine Funduskopie unkompliziert durchführen, da sich der Patient für die Injektion ohnehin in Mydriasis befindet. Sie sollte in diesem Fall auch unbedingt erfolgen, um zuverlässig mögliche Blutungen zu identifizieren, die wiederum die Planung des nächsten Therapieintervalls erheblich beeinflussen können.

Optional kann eine Funduskopie – standardisiert oder bedarfsorientiert – perioperativ nach erfolgter IVOM erfolgen (indirekte Funduskopie). Es sei angemerkt, dass die OCT-Bildgebung aufgrund der Wellenlänge für die Identifikation einer Blutung nicht geeignet ist, sodass bei Verdacht eine Funduskopie unverzichtbar ist. Auch eine solche – im OCT oft unsichtbare Blutung – fordert als Aktivitätskriterium eine Anpassung des Therapieintervalls im Sinne einer Reduktion des IVOM-Abstandes. Hier liegt es in Ermessen des Arztes zu entscheiden, wie stark das Intervall wieder verkürzt wird.

### WIE WICHTIG IST DER VISUS?

Auch wenn im Praxisalltag mit einer vorwiegend auf morphologischen Kriterien beruhenden Therapieplanung gute Ergebnisse erzielt werden, so ist der Visus selbstverständlich dennoch ein äußerst wichtiger Parameter, der keinesfalls außen vorgelassen werden sollte. Schließlich sind der Visusgewinn und Visuserhalt für Patienten die entscheidenden Aspekte in der Therapie.

Zwar ermöglicht eine präzise Refraktionierung eine exakte Erfassung von Visusveränderungen und ist im Rahmen von klinischen Studien sinnvoll und gefordert. Allerdings ist dies bei nAMD-Patienten meist sehr zeitintensiv in der Umsetzung, generiert aber im Praxisalltag nur selten einen entsprechenden Mehrwert wie etwa eine Änderung des Therapieplanes. Eine praxisorientierte Vorgehensweise kann

**98 % der Wiederbehandlungen  
erfolgen aufgrund im OCT sicht-  
barer Flüssigkeitseinlagerungen**

**OCT zur Identifikation einer  
Blutung nicht geeignet**

**Autoren**

Prof. Dr. med. Philipp S. Mütter  
MVZ Oculaix Aachen  
Augenheilkunde Aachen GmbH  
Wilhelmstraße 8  
52070 Aachen

Prof. Dr. med. Ramin Khoramnia, F.E.B.O.  
Universitätsklinikum Heidelberg, Augenklinik  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg

Dr. med. Joshua Torrent Despouy  
Lienaustraße 2  
23730 Neustadt in Holstein

**Veranstalter**

CME-Verlag Bruchhausen

**Fortbildungspartner**

Bayer Vital GmbH

**Transparenzinformation**

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

**Bildnachweis**

Titelbild: © Image Point Fr – shutterstock

**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](http://www.cme-kurs.de)



sein, bei jedem Besuch den Visus mit einem Autorefraktometer zu erfassen. Dabei ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die erfassten Werte keine zuverlässige Aussage über den Visus zulassen, aber erste Hinweise auf Visusverschlechterungen liefern können. Wesentlich ist auf eine standardisierte, immer gleiche Vorgehensweise (gleiches Gerät, gegebenenfalls gleiche Brille) zu achten. So können zumindest Veränderungen des Sehvermögens rasch erfasst werden, um bei Verschlechterungen eine genauere Ursachensuche und weiterführende Diagnostik (Funduskopie, Fluoreszenzangiografie, gegebenenfalls OCT-Angiografie) einzuleiten. Zudem kann es auch sinnvoll sein, subjektive Veränderungen des Patienten zu erfragen, um keine Verschlechterung zu übersehen. Ganz wesentlich wird der Visus bei der Entscheidung zum Therapieabbruch: Hier sollte der bestkorrigierte Visus äußerst präzise erhoben werden, um zu entscheiden, ob gemäß der Stellungnahme der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des BVA ein Visuspotenzial von 0,05 Dezimal noch gegeben ist. Messungen mit dem Autorefraktometer sind bei dieser Fragestellung nicht ausreichend präzise.

**EXIT-STRATEGIE**

Auch das Therapieende sollte – wie schon die gesamte Therapie – bei T&E ebenfalls möglichst individualisiert durchgeführt und genau mit dem Patienten besprochen werden. Einheitliche und verbindliche Empfehlungen zur Exit-Strategie wurden bislang noch nicht verabschiedet. Eine Möglichkeit sieht in Anlehnung an die ALTAIR-Studie vor, die Injektionsintervalle von zwölf Wochen über 14 Wochen immer weiter bis auf 16-wöchige Injektionsintervalle auszudehnen, aber auch andere Vorgehensweisen sind denkbar.

Wichtig ist, immer im Blick zu haben, dass auch bei Patienten, die mit stabilen Befunden aus der Therapie entlassen wurden, die zugrunde liegende chronische Erkrankung noch besteht. Daher sollte auch nach dem Therapieende ein adäquates und engmaschiges Monitoring sichergestellt werden, um gegebenenfalls eine Therapie rechtzeitig wiederaufnehmen zu können.

**FAZIT**

- Anti-VEGF-Therapien ermöglichen eine erfolgreiche nAMD-Behandlung und sorgen bei den meisten Patienten für eine Visusstabilisierung oder Verbesserung.
- Aflibercept weist einen multimodalen Wirkmechanismus, eine hohe Bindungsaffinität und lange intraokulare VEGF-Suppressionszeiten auf.
- Aktuelle Daten aus klinischen Studien zeigen, dass eine proaktive T&E-Dosierung mit Aflibercept beginnend im ersten Jahr in der klinischen Praxis mit hohen Visusgewinnen assoziiert ist, die in der Folge mit geringerer Behandlungslast erhalten werden können.
- Entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung dieses Therapiekonzeptes sind eine konsequente Aufklärung der Patienten und ihrer Angehörigen, eine realistisches Erwartungsmanagement sowie effiziente Praxisabläufe und Terminplanung.

**LITERATUR**

Die vollständigen Literaturangaben sind online einsehbar unterhalb des Kursmoduls.

# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

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

**? Wie viele Patienten sind derzeit laut Gutenberg-Gesundheitsstudie in Deutschland von Frühstadien einer AMD betroffen?**

- Zehn Millionen
- Sieben Millionen
- Drei Millionen
- 15 Millionen
- Fünf Millionen

**? Wie unterscheiden sich Ranibizumab und Aflibercept hinsichtlich ihrer Bindestellen für Wachstumsfaktoren?**

- Sie unterscheiden sich nicht.
- Ranibizumab weist neben einer Bindestelle für VEGF-A auch eine Bindestelle für PIGF auf.
- Aflibercept bindet nur PIGF, Ranibizumab nur VEGF-A.
- Aflibercept weist neben einer Bindestelle für VEGF-A auch eine Bindestelle für PIGF auf.
- Ranibizumab bindet nur PIGF, Aflibercept nur VEGF-A.

**? Worin liegt der wesentliche Vorteil des „Treat and Extend (T&E)“-Behandlungskonzeptes?**

- Es ist ein reaktives Konzept, das heißt, nur bei tatsächlich feuchter Makula wird erneut behandelt
- Es wird durchgehend behandelt, Untersuchungen zur Krankheitsaktivität entfallen.
- Es ist ein proaktives Konzept, das heißt, es zielt darauf ab, in einen trockenen Makulabefund zu injizieren und diesen langfristig zu erhalten.
- Es ist nur eine einmalige Behandlung erforderlich.
- Der Patient kann die Therapie selbst zu Hause durchführen.

**? Wozu dienen die OCT-Untersuchungen im Rahmen des T&E-Behandlungskonzeptes?**

- Zur Planung, wann die nächste Anti-VEGF-Behandlung erfolgen soll
- Zur Entscheidung, ob während des Besuches eine Anti-VEGF-Injektion gegeben werden soll
- Zur Planung aller weiteren Injektionstermine des ersten Behandlungsjahres
- Zur Beruhigung des Patienten
- Zur Visusprüfung

**? Wie lauten die Grundprinzipien der Vision Academy für einen idealen Therapieplan? Bitte *falsche* Antwort ankreuzen!**

- Individuell auf den Patienten abgestimmte Therapieintervalle
- Behandlung bei jedem Kontrollbesuch
- Fixe zweiwöchige Injektionstermine einhalten
- OCT-basierte Entscheidung, wann statt ob behandelt werden soll
- Visusmaximierung und langfristiger Erhalt als Ziel

**? Welche Visusergebnisse erreichten Patienten der ALTAIR-Studie nach zwei Jahren unter T&E mit Aflibercept bei zweiwöchiger Intervallanpassung?**

- Signifikant schlechtere Visusergebnisse als in den VIEW-Zulassungsstudien zu Aflibercept
- Im Mittel erreichten sie Visusgewinne von zwei Buchstaben.
- Im Mittel gewannen sie 7,6 Buchstaben.
- Die Patienten gewannen zwar keine Buchstaben, stellten aber ein verbessertes Kontrastsehen fest.
- Eine deutliche Verbesserung ihres Nachtsehens

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

**? Ab wann kann die Aflibercept-Therapie auf das T&E-Konzept umgestellt werden?**

- Gar nicht, Aflibercept ist für T&E-Behandlungskonzept nicht zugelassen.
- Erst im zweiten Behandlungsjahr
- Sobald der Patient mindestens fünf Monate eine trockene Makula aufweist
- Bereits im ersten Behandlungsjahr nach initial drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen gefolgt von einem zweimonatigen Behandlungsintervall
- Bereits im ersten Behandlungsjahr direkt nach drei initial aufeinanderfolgenden Injektionen

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

- Fast 60 %
- 20 %
- Über 80 %
- 35 %
- Fast 40 %

**? Wie viele AMD-Patienten sind sich laut einer prospektiven Kohortenstudie bewusst, dass sie an einer chronischen Erkrankung leiden?**

- Fast 60 %
- 20 %
- Über 90 %
- 50 %
- 17 %

**? Was sollte hinsichtlich der OCT-Untersuchung beachtet werden?**

- Die OCT-Messung sollte standardisiert durch geschultes Personal erfolgen; die Auswertung sollte die Gesamtheit der OCT-Scans umfassen und durch geschulte Ärzte erfolgen.
- Zur Entscheidung, ob eine Anti-VEGF-Injektion erfolgen sollte, ist die Auswertung eines OCT-Schnittbildes ausreichend.
- Für die Therapieplanung muss die Gesamtheit der OCT-Scans von mindestens zwei erfahrenen Ärzten unabhängig voneinander ausgewertet werden.
- Eine OCT-Untersuchung sollte wegen der Strahlenbelastung maximal einmal jährlich erfolgen.
- OCT-Scans sollten ausschließlich im Falschfarbenmodus erstellt und ausgewertet werden.