



Therapieoptionen bei DMÖ und RVV – Status 2023

PD Dr. med. Tina Herold, München; Prof. Dr. med. Antonia Joussem, Berlin;
Prof. Dr. med. Amelie Pielen, Nürnberg

Zusammenfassung

Sowohl das diabetische Makulaödem als auch ein Makulaödem nach retinalem Venenverschluss kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Sehkraft führen und die Selbstständigkeit und Arbeitsfähigkeit der Betroffenen deutlich einschränken. In beiden Fällen stellt die intravitreale Therapie mit VEGF-Inhibitoren (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) das Mittel der ersten Wahl dar und kann das Sehvermögen wieder erheblich verbessern. Wesentliche Voraussetzung ist – ebenfalls in beiden Fällen – ein rascher und intensiver Therapiebeginn sowie eine konsequente Fortsetzung der Therapie.

Erfahren Sie hier, welche Komplikationen Patienten mit Diabetes am meisten fürchten, worauf zu Beginn einer Anti-VEGF-Therapie zu achten ist, wie sich die verfügbaren Wirkstoffe unterscheiden und welche Möglichkeiten eine langfristige Therapie im T&E-Regime für den Visuserhalt bei reduzierter Behandlungslast bieten kann.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung wissen Sie ...

- ✓ was konsequente Anti-VEGF-Therapie bringen kann,
- ✓ wie sich die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe unterscheiden,
- ✓ welche Therapiealgorithmen gemäß Stellungnahme empfohlen werden,
- ✓ welche Möglichkeiten das T&E-Regime bietet.

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. 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



Schon heute stellt Diabetes mellitus eine der größten Herausforderungen für die Gesundheitssysteme dar – und die Tendenz ist steigend: Gemäß Daten der International Diabetes Federation leben derzeit etwa 537 Millionen Erwachsene (Alter: 20 bis 79 Jahre) mit Diabetes, bis 2045 ist Prognosen zufolge mit einem weiteren Anstieg auf 783 Millionen zu rechnen [1]. Dies hat weitreichende Folgen für verschiedene medizinische Disziplinen, da Menschen mit Diabetes ein erhöhtes Risiko für schwere Erkrankungen von Herz und Blutgefäßen, Nieren, Nerven, Zähnen und der Augen haben.

GRÖSSTE ANGST VON PATIENTEN MIT DIABETES: SEHKRAFTVERLUST

Aus Sicht der Patienten stellt die am meisten gefürchtete Komplikation – noch vor den kardiologischen und renalen Komplikationen – ein Sehkraftverlust dar, wie mehrere Untersuchungen zeigen (● **Abb. 1**) [2, 3]. So bewerteten mehr als 45 % der Befragten in einer Umfrage unter 2044 Erwachsenen in den USA den Verlust ihres Augenlichtes als die schlimmste mögliche gesundheitliche Auswirkung und stufte dies gravierender ein als den Verlust von Gedächtnis, Gliedmaßen, Sprache und Gehör [3]. Dennoch scheinen viele Patienten mit Diabetes immer noch viel zu selten eine ophthalmologische Untersuchung zu erhalten. Wie Erhebungen großer Krankenkassen zeigen, haben selbst nach etwa zweijähriger Erkrankungsdauer nur die Hälfte der Patienten mit Diabetes eine Untersuchung beim Augenarzt wahrgenommen [4]. Dabei stellt die diabetische Retinopathie (DR), in deren Verlauf jederzeit ein diabetisches Makulaödem (DMÖ) entstehen kann, eine der häufigsten mikrovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus dar und ist die Hauptursache für Erblindung im erwerbsfähigen Alter – und dies, obwohl wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen [4, 5, 6].

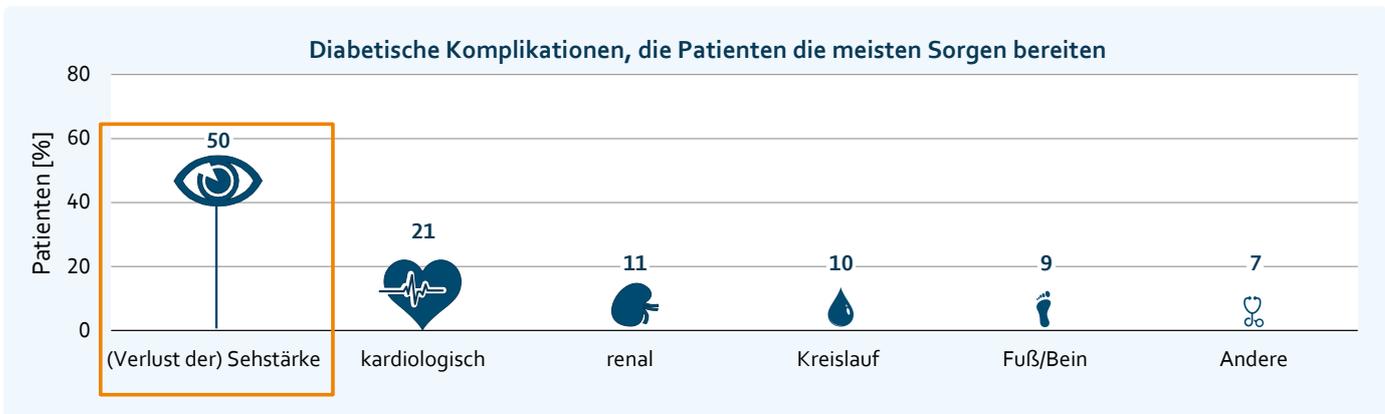
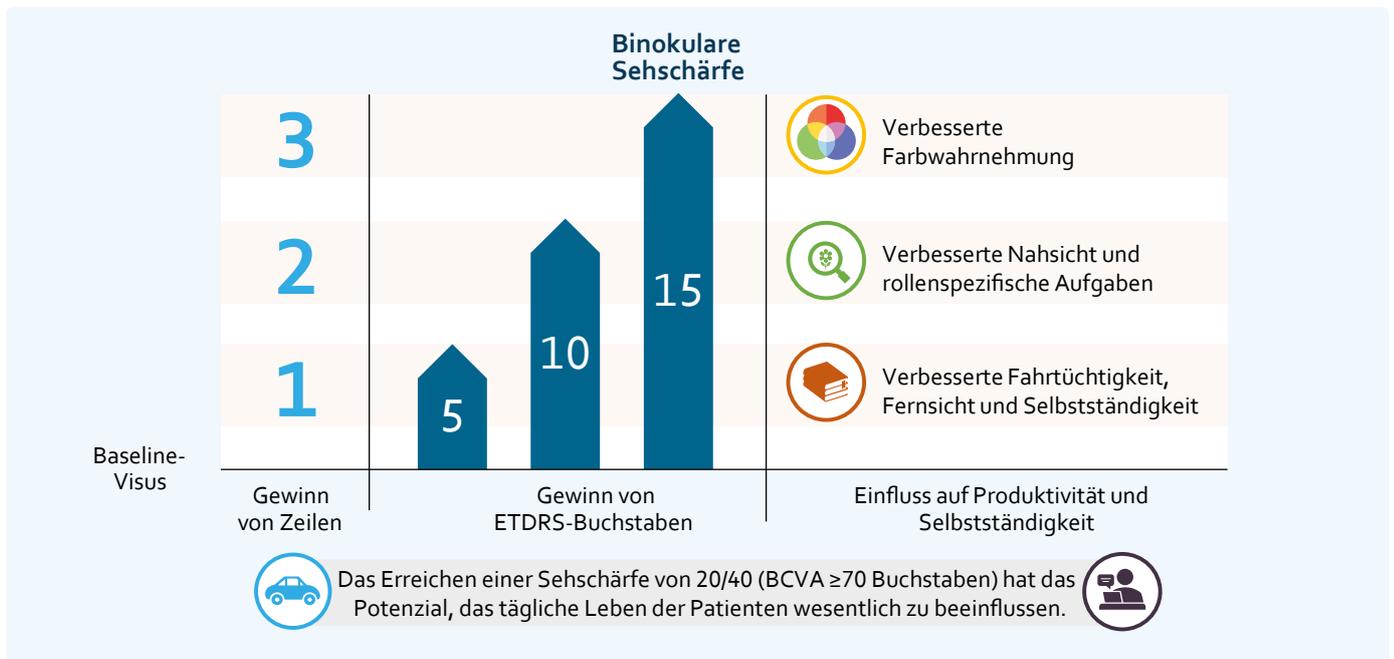


Abbildung 1

Der Verlust ihrer Sehkraft war die am meisten gefürchtete Komplikation bei Patienten mit Diabetes (n= 652) in einer weltweiten Umfrage. Daten nach [2]

VISUSGEWINN STEIGERT SELBSTSTÄNDIGKEIT UND PRODUKTIVITÄT

So können etwa Anti-VEGF-Injektionen – bei rechtzeitiger und konsequenter Durchführung – das Sehvermögen der Betroffenen erhalten oder sogar wieder verbessern und so die Arbeitsfähigkeit der meist jüngeren Patienten erhalten sowie ihre Selbstständigkeit und Lebensqualität wesentlich steigern. Bereits der Visusgewinn von einer ETDRS-Zeile (ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), das heißt fünf ETDRS-Buchstaben, im betroffenen, schlechter sehenden Auge kann das binokulare Sehvermögen beeinflussen und Patienten helfen, wieder Zeitung lesen oder bei Nacht Auto fahren zu können [7, 8]. Ein Zugewinn von zwei Zeilen kann die Fähigkeit verbessern, Nahsichtaufgaben wie Kochen oder Arbeiten mit Werkzeugen durchzuführen und die Konzentrationsfähigkeit über längere Zeiträume steigern [9]. Gelingt es, durch die Therapie einen Visus von 0,5 oder besser zu erhalten oder wieder zu erreichen, so bedeutet dies in vielen Ländern, den Führerschein und damit die Mobilität (wieder) zu erhalten (● **Abb. 2**) [10].



EXZELLENTHE THERAPIEOPTIONEN ...

Während die Therapieoptionen vor 20 Jahren noch recht überschaubar waren, so sind die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Behandlung eines DMÖ und der DR schon heute exzellent und bieten eine umfangreiche Palette aus verschiedenen Anti-VEGF-Wirkstoffen, Kortikosteroiden, Lasertherapien und chirurgischen Optionen – und weitere werden in Kürze erwartet [11, 12]. Wesentlich im klinischen Alltag ist, die verschiedenen Optionen stadiengerecht, individuell auf den Patienten zugeschnitten und vor allem konsequent anzuwenden. Bei einem klinisch signifikanten Makulaödem mit fovealer Beteiligung und Visusminderung ist eine intravitreale Medikamentengabe (IVOM) von Anti-VEGF-Wirkstoffen die empfohlene Therapie der ersten Wahl. Mit Aflibercept und Ranibizumab sind in Deutschland zwei Medikamente zugelassen, deren Wirksamkeit und Sicherheit sowohl in prospektiven, randomisierten als auch Real-World-Studien über einen langen Zeitraum gut dokumentiert sind, während Bevacizumab als Off-Label-Therapie zum Einsatz kommt [11, 13–18]. Seit April 2022 ist basierend auf den 1-Jahres-Daten zweier prospektiver, randomisierter Studien auch Brolicizumab für die Behandlung eines DMÖ zugelassen und seit September 2022 auch Faricimab. [19, 20].

... ABER OFT GEFÄHRDET UNTERBEHANDLUNG DEN THERAPIEERFOLG

Allerdings stellt im klinischen Alltag eine dauerhaft konsequente Behandlung der Patienten oftmals eine große Herausforderung dar. Verschiedene Real-World-Studien der letzten Jahre zeigen übereinstimmend, dass Patienten in der klinischen Routinebehandlung oftmals weniger Injektionen als in klinischen Studien erhalten und untertherapiert sind [21, 22, 23]. So erhielten Patienten in zwei Real-World-Studien aus Deutschland innerhalb des ersten Jahres im Mittel nur 4,5 Injektionen, während in einer weiteren Untersuchung aus den USA im Mittel nur 3,1 Injektionen verabreicht wurden, wobei die meisten Patienten (68 %; 86/121) nur drei oder weniger Injektionen erhalten hatten [23]. Allerdings ist eine hohe Therapieadhärenz grundsätzlich ein entscheidender Faktor für Therapieerfolge und kann einen Unterschied von bis zu 26 % im Behandlungserfolg ausmachen, wie eine Metaanalyse mit 36 Studien zur Behandlung unterschiedlichster Erkrankungen zeigt [24]. Auch beim DMÖ gefährden mangelnde Therapieadhärenz und Unterbehandlung den Therapieerfolg und die Visusergebnisse. So zeigte eine Studie zur Therapiead-

Abbildung 2

Eine erfolgreiche Behandlung kann den Visus erhalten oder sogar steigern und so zu Erhalt oder Verbesserung der Selbstständigkeit, Produktivität und Ausführung täglicher Aufgaben führen. Daten nach [7–10]

härenz bei Anti-VEGF-Therapie, in der auch 136 Patienten mit DMÖ eingeschlossen waren, dass fast die Hälfte der DMÖ-Patienten mindestens einen Therapieabbruch erlebte und dies bei einem Großteil dieser Patienten zu schlechteren Visusergebnissen führte [25]. Eine retrospektive Analyse mit über 28.000 Augen mit DMÖ zeigte, dass Injektionszahl und Visusgewinne ab der zweiten Injektion linear korreliert sind (● **Abb. 3**) [26]. Im ersten Jahr hatte die Hälfte der Patienten nur sechs oder weniger Injektionen erhalten und damit einen geringeren Visusgewinn erzielt als Patienten mit mehr als sechs Injektionen.

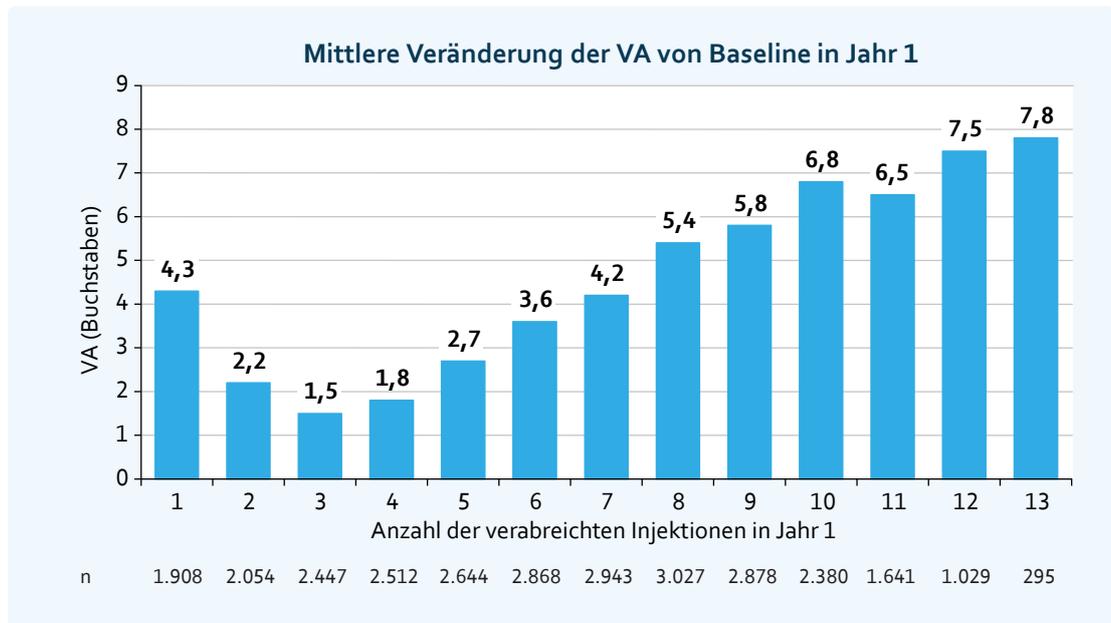
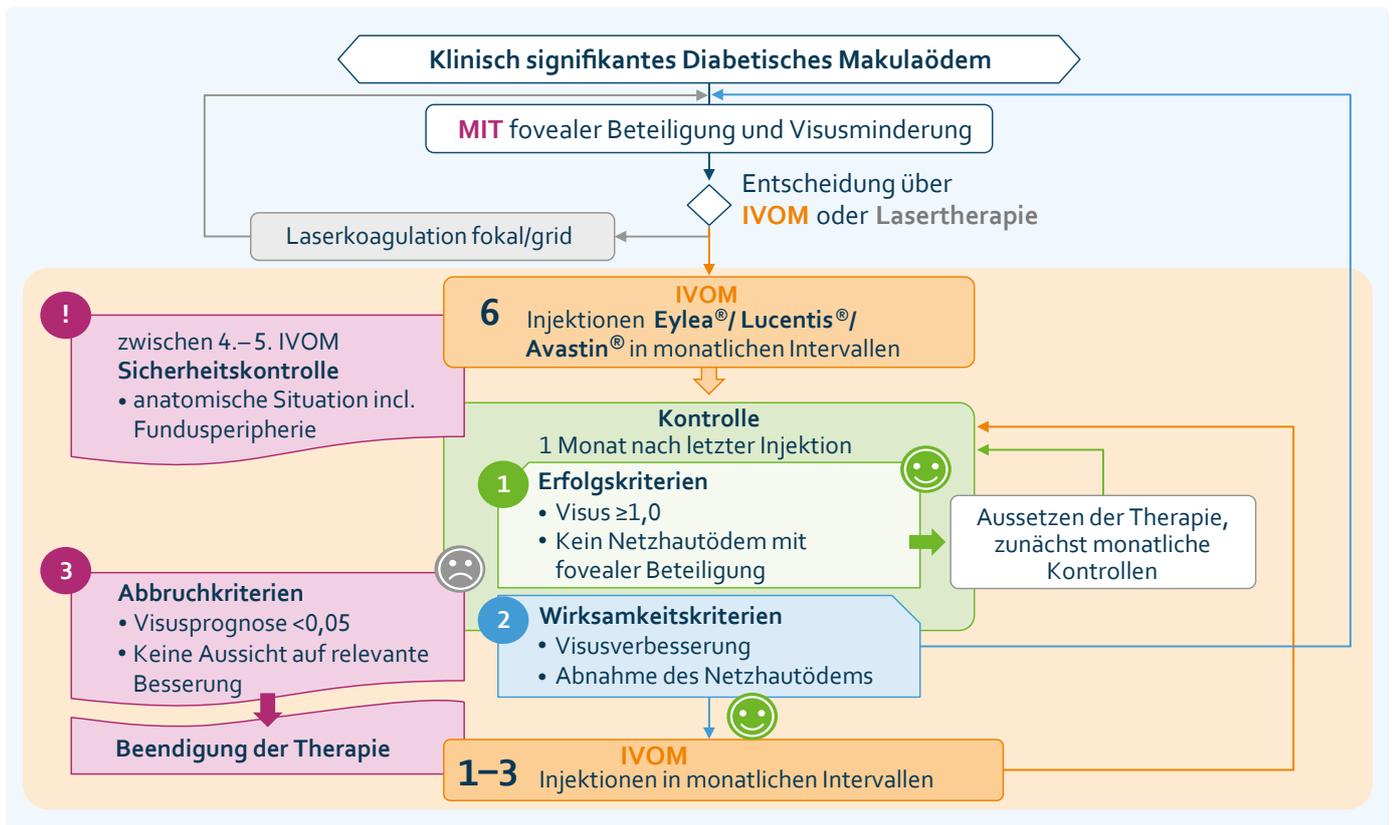


Abbildung 3

Retrospektive Analyse von über 28.000 Augen mit DMÖ zeigt, dass nach der zweiten Injektion ein linearer Zusammenhang zwischen Injektionszahl und erzieltm Visusgewinn besteht. Daten nach [26]

STARK STARTEN, KONSEQUENT FORTSETZEN

Gerade im ersten Jahr ist daher bei der Behandlung eines DMÖ mit Anti-VEGF-Wirkstoffen ein intensiver Therapiestart mit zunächst monatlichen Injektionen entscheidend für den Therapieerfolg und wirkt sich positiv auf die Visusergebnisse der Patienten aus [27, 28, 29]. Für den langfristigen Erhalt der Sehschärfe ist zudem wesentlich, dass die Therapie insbesondere im ersten Jahr auch konsequent fortgesetzt wird – insgesamt werden im Mittel im ersten Jahr unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff ungefähr acht bis zehn Injektionen benötigt, um den Visusanstieg zu maximieren. Die Bedeutung eines intensiven Behandlungsstartes für den Erfolg der DMÖ-Therapie ist auch in der aktuellen Stellungnahme der deutschen ophthalmologischen Fachgesellschaften berücksichtigt, die eine intensive, initiale Therapie mit sechs aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen empfiehlt – sowohl bei Erstindikationsstellung als auch nach mindestens zwei Jahren Therapiepause (● **Abb. 4**) [11]. Zudem sollte während der ersten sechs monatlichen Injektionen morphologisches und funktionelles Ansprechen stets kontrolliert werden und eine Untersuchung der gesamten Netzhaut erfolgen. Der intensive Therapiebeginn wirkt sich nicht nur morphologisch positiv auf das DMÖ aus, auch die gesamte diabetische Retinopathie erfährt durch diese monatlich aufeinanderfolgenden Injektionen einen klinischen Effekt und eine Stabilisierung, wie man ihn in den großen Anti-VEGF-Studien zum DMÖ bereits feststellen konnte [14]. Erfreulich ist zudem, dass vor allem Patienten mit einer schlechteren Ausgangsehschärfe sehr gute Visusverbesserungen mit der Anti-VEGF-Therapie erzielen können (● **Abb. 5**). Hinsichtlich der unterschiedlichen VEGF-Inhibitoren zeigte eine Post-hoc-Analyse der Protokoll-T-Studie in den USA, dass mit Aflibercept bei Augen mit schlechterem



Ausgangsvisus von $\leq 0,4$ im ersten Behandlungsjahr bessere Effekte erzielt wurden als mit den beiden anderen Wirkstoffen Ranibizumab und Bevacizumab, wobei diese Überlegenheit gegenüber der Ranibizumab-Therapie im zweiten Behandlungsjahr nicht mehr signifikant war [27, 30, 31]. In der Protocol-T-Studie waren knapp 50 % der Patienten von einem schlechten Ausgangsvisus $\leq 0,4$ betroffen, in einer Real-World-Studie am Moorfields Hospital in London war dies sogar bei 66 % der Patienten der Fall [30, 32, 33].

Therapiemöglichkeiten ausschöpfen

Zudem sollten auch die anderen Therapiemöglichkeiten nicht außer Acht gelassen werden. So kann bei Patienten mit extrafovealem Ödem, insbesondere bei sehr frühzeitiger Diagnose, auch eine fokale Laserbehandlung dazu beitragen, dass der Patient eine Anti-VEGF-Therapie erst zu einem späteren Zeitpunkt oder möglicherweise gar nicht benötigt. Weiterhin können bei Patienten, die unter Anti-VEGF-Therapie keine funktionelle und morphologische Stabilität erreichen, auch Kortikosteroid-Implantate zum Einsatz kommen [11]. Diesbezüglich stehen derzeit neben Triamcinolon (off label) zwei zugelassene intravitreale Implantate zur Verfügung, die Dexamethason oder Fluocinolonacetonid enthalten, die sich jedoch in Pharmakokinetik und Wirkstofffreisetzung unterscheiden. Generell ist bei Therapie mit Kortikosteroiden jedoch auf okuläre Nebenwirkungen wie Kataraktbildung und Augeninnendruckanstieg zu achten. Regelmäßige Augeninnendruckkontrollen sind daher unbedingt erforderlich [11]. Bei Patienten mit mildem DMÖ und noch guter Sehschärfe hingegen kann bei adäquater glykämischer Kontrolle zunächst auch die Beobachtung („watch and control“) eine geeignete Behandlungsstrategie sein, wie die Daten der Protocol-V-Studie des DRCCR-Netzwerks mit Aflibercept nahelegen [34]. Wesentlich bei dieser Vorgehensweise sind regelmäßige Kontrollen, um so eine Verschlechterung eines DMÖ frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig eine Anti-VEGF-Behandlung einleiten zu können.

Abbildung 4

Schema zur Anti-VEGF-Therapie bei klinisch signifikantem Makulaödem gemäß aktueller Stellungnahme der Fachgesellschaften. Daten nach [11]

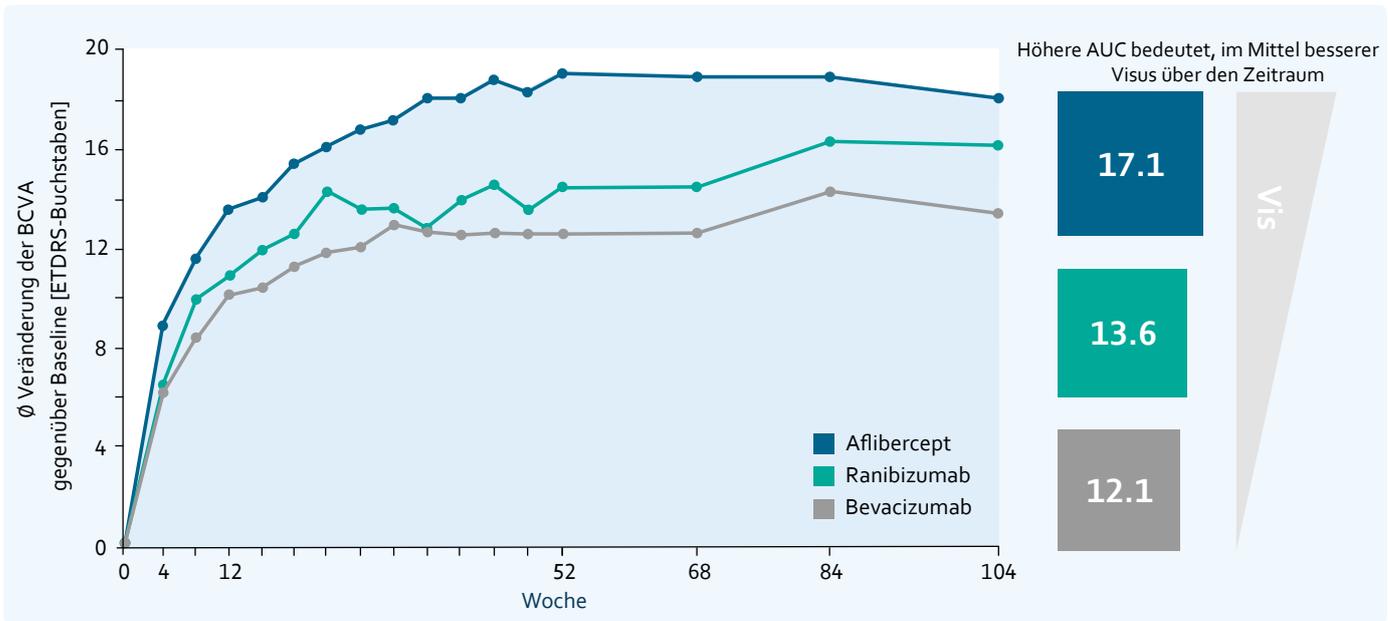


Abbildung 5

Post hoc-AUC-Analyse der Protokoll-T-Studie – Patienten mit schlechtem Ausgangsvisus ($\leq 0,4$) zeigten mit Aflibercept eine signifikant größere AUC vs. beiden Vergleichssubstanzen über zwei Jahre. Daten nach [27, 30, 31].

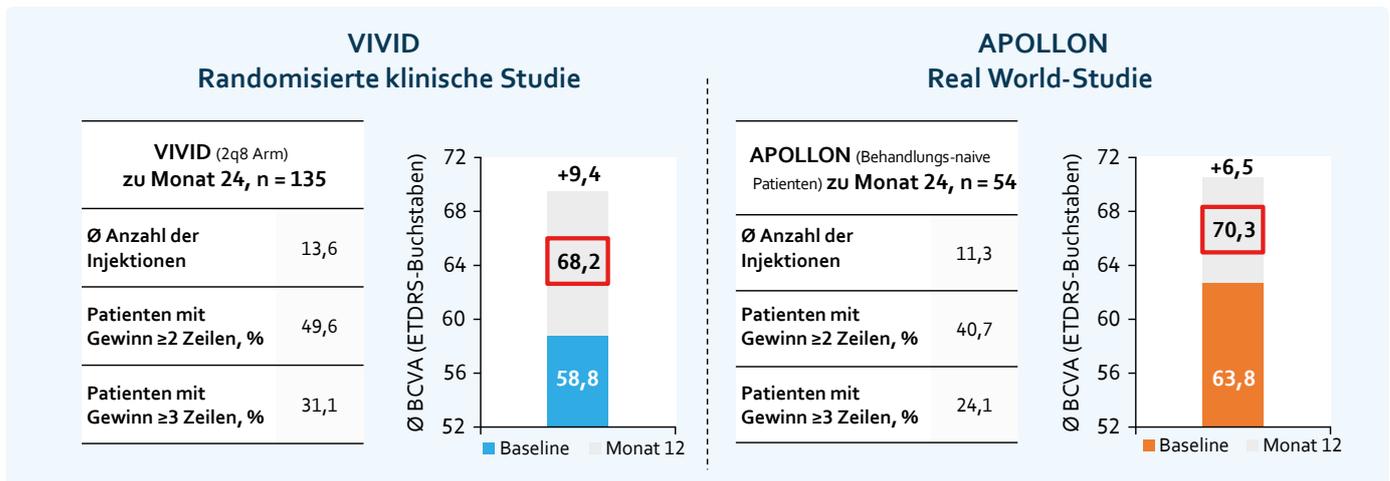
Abkürzungen:
 AUC = Area under curve
 BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe
 ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Abbildung 6

Randomisierte klinische Studien vs. Real-World-Studie: Die in der Praxis erzielten Ergebnisse bei behandlungsnaiven Patienten sind mit denen in randomisierten klinischen Studien vergleichbar. Daten nach [18, 35, 36]

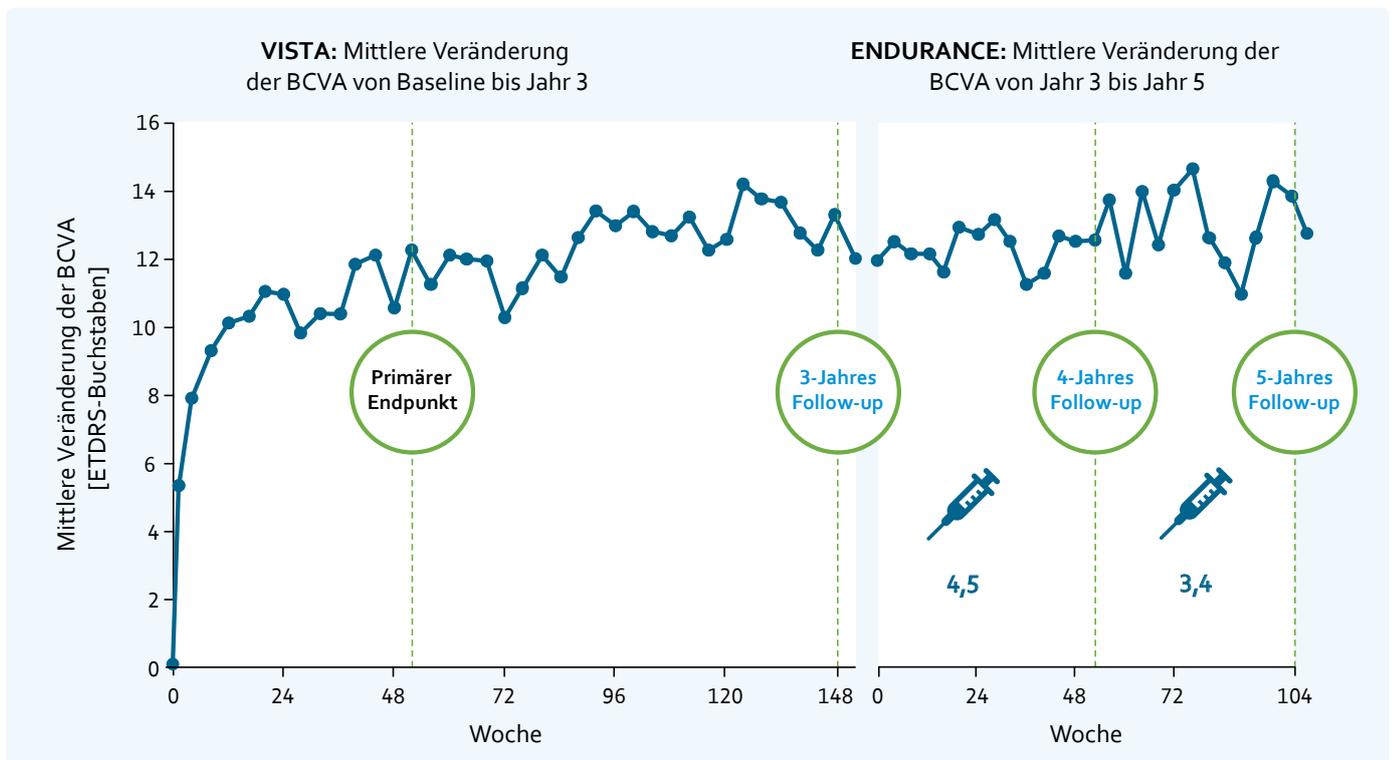
ERFOLGE AUCH IM KLINISCHEN ALLTAG

Aber auch im klinischen Praxisalltag kann eine effiziente DMÖ-Therapie gelingen und den Patienten zu einem verbesserten Sehvermögen verhelfen, wie neuere Real-World-Daten zeigen. Dabei können Visusergebnisse erzielt werden, die mit denen großer prospektiver, klinischer Studien vergleichbar sind (● Abb. 6) – immer einen intensiven Therapiestart und eine konsequente Behandlung vorausgesetzt. So erhielten die behandlungsnaiven Patienten (n = 54) der französischen Real-World-Studie APOLLON im Mittel 11,3 Anti-VEGF-Injektionen über 24 Monate (davon 7,6 im ersten Jahr) und erreichten einen ausgeprägten Visusgewinn von im Mittel 6,5 Buchstaben im ersten Behandlungsjahr; knapp ein Viertel erzielte einen Anstieg um mehr als drei Zeilen [35, 36, 37]. Wesentlich in diesem Zusammenhang ist, dass Patienten die Bedeutung eines intensiven und konsequenten Therapiestartes verdeutlicht wird und sich gemeinsam mit dem behandelnden Arzt zu einer langfristigen Zusammenarbeit verpflichten. Dabei kann – nach einem intensiven Start – mit individualisierten Therapieregimen wie zum Beispiel dem Treat-and-Extend-(T&E)-Schema die Zahl der erforderlichen Besuche bei gleichzeitigem Erhalt der initial erzielten Visusgewinne oftmals deutlich reduziert werden.



INDIVIDUALISIERTE THERAPIE – SINKENDE BEHANDLUNGSLAST

Dies zeigen die Ergebnisse der ENDURANCE-Studie, in der 89 Patienten der prospektiven randomisierten Studie VISTA weiterbehandelt wurden [38]. Dabei konnten die Therapieintervalle bei stabilem Befund nach Einschätzung des Prüfarztes verlängert werden, bei Befundverschlechterung war eine Verkürzung der Intervalle erforderlich. Mit dieser Vorgehensweise konnten im Laufe der gesamten Behandlungszeit von fünf Jahren die erzielten Visusergebnisse aufrechterhalten und gleichzeitig im fünften Jahr die Anzahl der erforderlichen Injektionen auf im Schnitt 3,4 Injektionen gesenkt werden (■ Abb. 7). Für die Patienten bedeutet dies, dass sie nur noch knapp alle vier Monate eine Injektion benötigen und ihre Behandlungslast somit deutlich reduziert ist. Zudem benötigten im Verlauf der ENDURANCE-Studie (Behandlungsjahre 4 bis 5) ein Viertel der Patienten gar keine erneute Behandlung, 48 % der Patienten erhielten fünf oder weniger Injektionen. Auch wenn das Ansprechen im individuellen Fall unterschiedlich ausfallen kann und Patienten



mit einem längerfristig bestehenden Ödem in der Regel ein geringeres Ansprechen zeigen, so ist dennoch auch bei diesen Patienten die Anti-VEGF-Therapie die Methode der Wahl, da sie nicht nur das Ödem, sondern auch den Schweregrad der diabetischen Retinopathie (DR) reduziert und die Progression zu einer proliferativen Erkrankung hin vermindern kann – und dies über die gesamte Behandlungszeit. So führte eine Aflibercept-Behandlung nach nur einem Jahr Therapie (fünf initiale monatliche Injektionen gefolgt von achtwöchigen Intervallen) bei ca. 30 % der Patienten der Studien VIVID/VISTA und bei 60 % der Patienten der VIVID-East-Studie zu signifikanten Verbesserungen des DR-Schweregrades [13, 15, 18, 39]. Wichtig ist allerdings, auch unter der Anti-VEGF-Therapie in regelmäßigen Abständen die Peripherie auf Ischämien und auf das Bestehen von Proliferationen hin zu kontrollieren und gegebenenfalls mittels Laserkoagulation zu therapieren.

16-WÖCHIGE INTERVALLE MIT AFLIBERCEPT IM T&E-REGIME

Die Ergebnisse der ENDURANCE Studie werden in weiteren prospektiven Studien bestätigt, die übereinstimmend zeigen, dass durch Anwendung des T&E-Regimes die Behandlungslast der Patienten deutlich reduziert werden kann, bei gleichzeitigem

Abbildung 7

ENDURANCE-Studie: Patienten unter Aflibercept aus der VISTA-Studie erhielten ihre Visusverbesserung bei gleichzeitiger Reduktion der Injektionszahl bis zu fünf Jahre aufrecht. Daten nach [38].

Abkürzungen:
BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe
ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Erhalt der Visusergebnisse: In der randomisierten Parallelgruppen-Phase-IIIb-Studie VIOLET wurden 490 Patienten mit DMÖ eingeschlossen, die im Vorfeld mindestens ein Jahr Aflibercept gemäß gültigen EU-Zulassungsbedingungen erhalten hatten (Stand: August 2022) [40]. Für das zweite Behandlungsjahr wurden drei verschiedene Behandlungsregime (fixe achtwöchige Intervalle (q8); pro re nata (PRN); T&E) verglichen. Die im Vorfeld der Studie erzielten Visusverbesserungen des ersten Behandlungsjahres wurden in allen Gruppen aufrechterhalten – bei allerdings deutlichen Unterschieden bezüglich der erforderlichen Klinikbesuche. Diese waren 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). Aktuelle Studien aus dem asiatischen Raum, in denen die Aflibercept-Behandlung im T&E-Regime im ersten Behandlungsjahr direkt nach einem initialen Upload mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen begonnen wurde, zeigen ebenfalls, dass klinisch bedeutsame Visusergebnisse mit deutlich verlängerten Therapieintervallen erreicht werden können (■ **Abb. 8**) [41, 42, 43]. So erreichten in der koreanischen VIBIM-Studie 56,5 % der Patienten nach zwei Jahren ein Intervall von drei Monaten oder länger, wobei 41,3 % dieser Patienten sogar keinen weiteren Injektionsbedarf hatten. In der japanischen Studie von Hirano et al. konnten die Therapieintervalle nach zwei Jahren bei über 60 % der Patienten auf 16 Wochen, das heißt auf drei Injektionen pro Jahr, ausgeweitet werden [43].

Anwendung von Aflibercept im T&E-Regime bereits im ersten Jahr

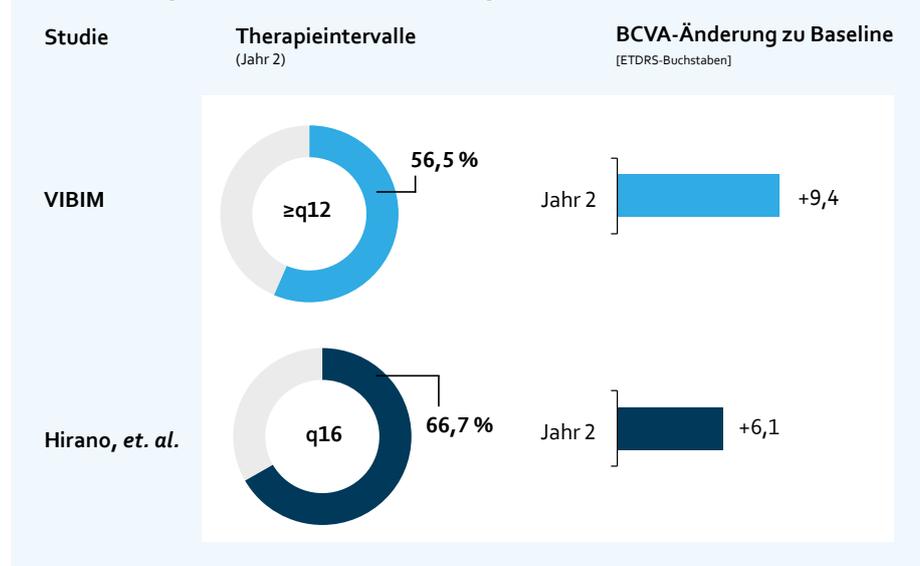


Abbildung 8
Prospektive Studien zeigen, dass bei DMÖ-Patienten unter proaktiver T&E-Behandlung bereits im ersten Jahr mit Aflibercept über 2 Jahre klinisch bedeutsame Visusergebnisse erzielt werden – bei gleichzeitig deutlicher Intervallverlängerung. Daten nach [42, 43]

RATIONALE FÜR VERLÄNGERTE INTERVALLE

Eine mögliche Erklärung für verlängerte Therapieintervalle liefert ein genauerer Blick auf die Pathophysiologie der Erkrankung und die Pharmakologie der verschiedenen Anti-VEGF-Präparate. Eine Anti-VEGF-Therapie inhibiert VEGF-A und entfaltet dadurch sowohl eine antiödematöse als auch antiproliferative Wirkung, wobei Aflibercept als einziger global verfügbarer Wirkstoff neben VEGF auch den Plazentawachstumsfaktor (PlGF) inhibiert [44]. Dieser ist zusätzlich zu VEGF bei Patienten mit Diabetes – und in noch stärkerem Umfang bei Patienten mit proliferativer DR – hochreguliert, und beide Wachstumsfaktoren scheinen sich bei der Ödembildung gegenseitig zu verstärken [45]. Wird ausschließlich VEGF-A inhibiert, so verbleibt PlGF, kann somit an VEGF-1-Rezeptoren binden und diese aktivieren, was wiederum die Gefäßpermeabilität beeinflussen und die Produktion von proinflammatorischen und proangiogenen Mediatoren durch Makrophagen und Mikroglia induzieren kann [46]. Für Aflibercept wurde gezeigt, dass es die

intraokularen VEGF- und PlGF-Spiegel im Kammerwasser von Patienten mit DMÖ signifikant senken kann [47]. Weiterhin wird die Permeabilität der Gefäße auch durch Angiopoetine beeinflusst, die die Interaktion zwischen Perizyten und Endothelzellen modulieren und zudem noch eine antientzündliche Wirkung zu haben scheinen. Eine kombinierte Therapie bestehend aus dem Angiopoetin-2-Inhibitor Nesvacumab und Aflibercept ergab allerdings keinen zusätzlichen Nutzen für das Visusergebnis im Vergleich zu einer Aflibercept-Monotherapie [48]. Für den dualen Antikörper Faricimab, der neben VEGF-A auch Angiopoetin-2 inhibiert, wurde bei Patienten mit DMÖ in den prospektiven, randomisierten Studien YOSEMITE und RHINE eine Nichtunterlegenheit gegenüber einer Aflibercept-Therapie für den primären Endpunkt gezeigt – sowohl bei Anwendung von Faricimab in achtwöchigen Intervallen als auch mit angepasster Dosierung und Intervallverlängerung auf bis zu 16 Wochen. Inwiefern die Angiopoetin-2-Inhibierung im Praxisalltag einen relevanten Unterschied darstellt, muss die klinische Anwendung zeigen. Ein theoretischer Vergleich der Bindungsaffinitäten zeigt, dass Aflibercept eine deutlich höhere Bindungsaffinität aufweist als die anderer Anti-VEGF-Wirkstoffe einschließlich Faricimab [49, 50, 51]. Weiterhin inhibieren Ranibizumab, Brolucizumab und Bevacizumab lediglich VEGF-A, wohingegen Aflibercept zusätzlich PlGF sowie auch VEGF-B hemmt und Faricimab zusätzlich Angiopoetin-2 inhibiert. Damit adressieren diese beiden Wirkstoffe auch weitere Moleküle, die an der Pathophysiologie eines DMÖ beteiligt sind. In einer klinischen Phase-III-Studie wird derzeit untersucht, ob mit einer Aflibercept-Hochdosis-Formulierung (8 mg) eine größere Patientenpopulation bereits im ersten Therapiejahr auf lange Intervalle gebracht werden kann, sodass ein noch größerer Anteil der Patienten von längeren Behandlungsintervallen profitieren und die Behandlungslast gesenkt werden kann.

THERAPIE DES MÖ NACH RVV – JE FRÜHER DESTO BESSER

Auch bei einem Makulaödem (MÖ) infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) – der zweithäufigsten Gefäßerkrankung des Auges – stellt die intravitreale Anti-VEGF-Therapie das Mittel der ersten Wahl dar [52, 53]. Mit einer optimalen Behandlung können die Patienten 15 bis 20 Buchstaben Visusgewinn erzielen, erreichen in über 50 % wieder eine Lesefähigkeit und entwickeln im Optimalfall keine Neovaskularisationen [54–59]. Allerdings ist die Zeit dafür kritisch, und generell gilt: Je früher die Anti-VEGF-Therapie beginnt, desto besser ist die Prognose für die Sehschärfe. Das Therapieregime spielt dabei eine eher untergeordnete Rolle. Viel wichtiger ist, dass die Therapie rasch und konsequent umgesetzt und eine Unterbehandlung vermieden wird. Wesentlich ist zunächst eine präzise Diagnosestellung. Dabei gilt es nicht nur, ein MÖ zu detektieren, sondern sowohl bei Erstdiagnose als auch im weiteren Verlauf der Behandlung unbedingt regelmäßig die Peripherie zu kontrollieren, um mögliche Ischämien aufzuspüren, die im Verlauf des Verschlussgeschehens jederzeit auftreten können [58].

LASERKOAGULATION VON ISCHÄMIEN, RISIKOFAKTOREN ABKLÄREN

Unabhängig von der Therapie des MÖ müssen diese Ischämieareale mittels panretinaler (Zentralvenenverschluss) oder sektoraler Laserkoagulation (Venenastverschluss) behandelt werden [53, 60, 61], die unter Umständen auch wiederum eine geringere VEGF-Ausschüttung unterstützen und sich positiv auf das MÖ auswirken kann. Wichtig ist, dass bei einer Ischämie ohne gleichzeitig bestehendes MÖ keine Anti-VEGF-Therapie erfolgt. Diese ist – im Gegensatz zur proliferativen diabetischen Retinopathie – zur Behandlung einer Ischämie nach RVV weder sinnvoll noch zugelassen. Da es sich beim RVV – wie bei der diabetischen Retinopathie auch – um eine Folge von Systemerkrankungen handelt, sollte die Behandlung mit dem Hausarzt bzw. Internisten abgestimmt werden. Insbesondere sollten nach RVV

kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren interdisziplinär abgeklärt und eine angemessene Behandlung der Grunderkrankungen sichergestellt werden. Bei jüngeren Patienten unter 45 Jahren erscheint auch eine Gerinnungsanalyse sinnvoll.

Weiterhin gilt es, auf eine veränderte Papillenmorphologie zu achten, um ein Glaukom als häufigsten okulären Risikofaktor zu detektieren.

ANTI-VEGF-THERAPIE – RASCH UND KONSEQUENT

Zur Anti-VEGF-Therapie eines MÖ nach RVV sind derzeit Aflibercept und Ranibizumab zugelassen, während Bevacizumab off Label eingesetzt wird. Wie beim DMÖ sollte die Anti-VEGF-Therapie möglichst rasch und vor allem konsequent umgesetzt werden. Denn je schneller sich das MÖ zurückbildet, umso geringer sind morphologische Schäden und desto besser ist die Prognose für gute Visusergebnisse und verlängerte therapiefreie Intervalle. Hinsichtlich der Wahl des Anti-VEGF-Wirkstoffes ist festzuhalten, dass die drei derzeit vorwiegend eingesetzten Präparate im Wesentlichen eine ähnliche Wirkung entfalten [61, 62, 63]. Wichtig ist, dass sich Arzt und Patient im ersten Jahr auf eine intensive Behandlung mit etwa neun Injektionen einstellen. Die aktuelle Stellungnahme empfiehlt, mit einer 3-er-Serie monatlicher Anti-VEGF-Injektionen zu beginnen, mindestens nach der dritten Injektion das Ansprechen zu kontrollieren und bei Behandlungsbedarf eine weitere 3-er-Serie monatlicher Injektionen durchzuführen [53]. Liegt trotz Ansprechen auf die Therapie noch ein klinisch relevantes Restödem vor, was häufig der Fall ist, muss auf jeden Fall weiter therapiert werden. Ab dem siebten Behandlungsmonat können verschiedene Injektionsschemata, wie 3-er-Blöcke, „Treat & Extend“ (T&E) oder pro re nata (PRN) angewendet werden (● Abb. 9). Ziel ist es, die Therapie zu individualisieren und Injektionsintervalle zu verlängern, um so die Behandlungslast für Patienten und Angehörige bestmöglich zu reduzieren. Gelingt dieser intensive Therapiestart, so benötigen viele Patienten im zweiten Jahr gar keine Injektionen mehr. Wie eine Sekundäranalyse der SCORE-II-Studie zeigt, in der Bevacizumab und Aflibercept nach intensivem Therapiestart im T&E-Regime eingesetzt wurden, benötigten im zweiten Jahr 24,4 % der Patienten unter Bevacizumab und 28,2 % der Patienten unter Aflibercept keine Injektion mehr [62].

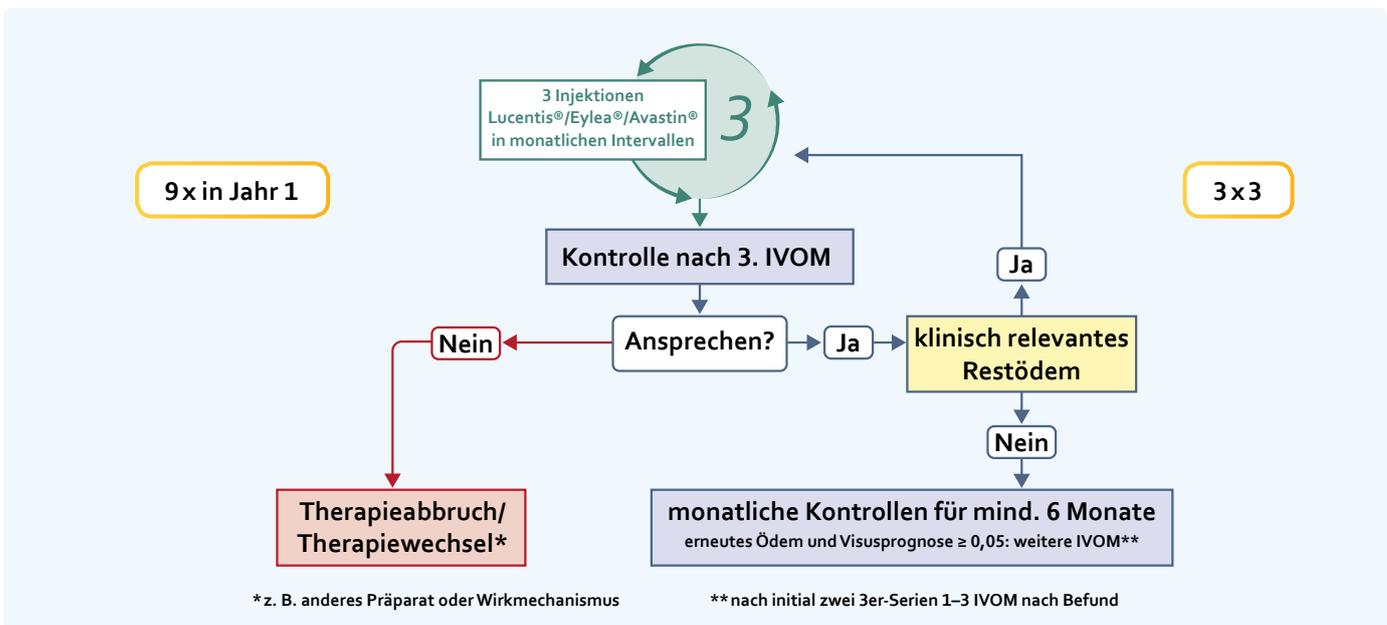
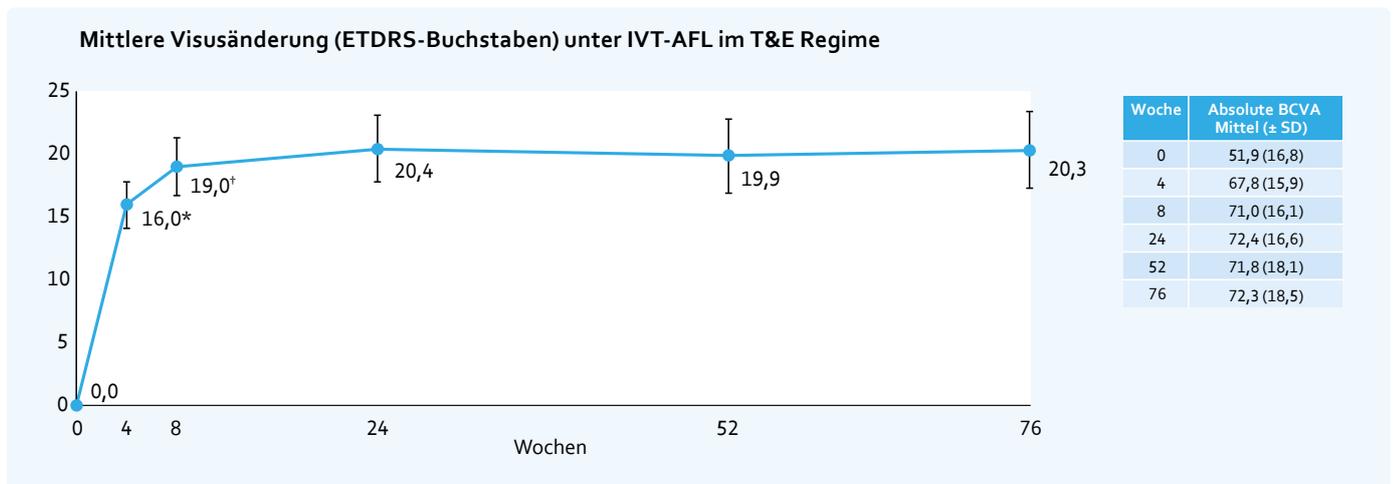


Abbildung 9
Empfohlener Therapiealgorithmus
bei RVV. Daten nach [53]

T&E-REGIME BEI RVV

Die prospektive, randomisierte Phase-IV-Studie CENTERA hat den Einsatz von Aflibercept im T&E-Regime bei MÖ nach zentralem Venenverschluss (ZVV) untersucht und gezeigt, dass mit diesem individualisierten Regime vergleichbare Visusergebnisse wie in der Zulassungsstudie mit fixen Intervallen bei gleichzeitig reduzierter Behandlungslast erzielt werden [64]. Wesentlich ist, dass Patienten am Anfang bis zum Erreichen der Krankheitsstabilität oder bis zur Woche 20 mit monatlichen Injektionen intensiv therapiert wurden. Anschließend wurde gemäß T&E-Regime behandelt, und Therapieintervalle wurden je nach Krankheitsaktivität verlängert, beibehalten oder verkürzt. Im Mittel gewannen die Patienten mit dieser Vorgehensweise +20 Buchstaben, 65 % erreichten einen Visusgewinn von 15 Buchstaben oder mehr (● **Abb. 10**). Dabei trat bereits innerhalb der ersten vier Wochen unter der intensiven Therapie eine rasche Visusverbesserung ein, die dann im weiteren Verlauf mit dem T&E-Regime erhalten werden konnte. Gleichzeitig nahm



durch Anwendung des T&E-Regimes die Behandlungslast im zeitlichen Verlauf deutlich ab: 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 geplant. Auch eigene (AP) Daten zum konsequenten Einsatz der Anti-VEGF-Therapie im T&E-Regime bei MÖ nach ZVV bestätigen diese Ergebnisse. In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen 2013 und 2020 an der Medizinischen Hochschule Hannover wegen eines MÖ infolge eines ZVV eine Anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab (n = 16), Aflibercept (n = 23) oder Ranibizumab (n = 72) erhalten hatten [65]. Bereits nach vier Wochen stieg die Sehschärfe an und konnte über zwei Jahre im T&E-Regime aufrechterhalten werden. 50 % der Patienten erzielten unabhängig von dem eingesetzten Anti-VEGF-Wirkstoff sowohl nach sechs Monaten, einem Jahr als auch nach zwei Jahren einen Visusgewinn von 15 Buchstaben oder mehr. Dabei waren bis zur Woche 24 unter Ranibizumab und Aflibercept signifikant weniger Injektionen erforderlich als beim Einsatz von Bevacizumab. Insgesamt lohnt sich somit bei MÖ infolge eines RVV eine konsequente Anti-VEGF-Therapie und verhilft Patienten im Mittel zu einer deutlichen Verbesserung ihres Sehvermögens. Dabei trägt eine Individualisierung mittels T&E-Regime dazu bei, die Behandlungslast im Zeitverlauf zu reduzieren, und ermöglicht so eine bedarfsgerechte Versorgung.

Abbildung 10

Im Mittel gewannen Patienten mit MÖ infolge eines ZVV unter intravitrealer Aflibercept-Therapie im T&E-Regime im Verlauf der Studie 20,3 ETDRS-Buchstaben (Full Analysis Set, n=160). *n=158; †n=159; Daten nach [64]

Abkürzungen:
 BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe
 ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
 IVT-AFL = intravitreale Aflibercept-Injektion
 SD = Standardabweichung

FAZIT

- Die Zahl der Menschen mit Diabetes mellitus wird zukünftig weiter steigen und somit die Zahl der Patienten mit ophthalmologischen Komplikationen.
- Die größte Sorge von Patienten mit Diabetes ist der Verlust ihrer Sehkraft, dennoch sind diabetische Folgeerkrankungen des Auges häufig unterversorgt.
- Anti-VEGF-Therapie ist das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung eines DMÖ oder eines MÖ nach RVV.
- Ein intensiver Therapiestart und eine konsequente Weiterbehandlung sind wesentlich für langfristig gute Visusergebnisse.
- Auch im klinischen Alltag können bei DMÖ und RVV die Ergebnisse kontrollierter klinischer Studie erreicht werden – einen intensiven Therapiestart und konsequente Fortsetzung vorausgesetzt.
- Der Schweregrad der DR kann mittels Anti-VEGF-Therapie reduziert werden. Bei Vorliegen einer proliferativen Retinopathie oder weitreichenden Ischämiearealen muss jedoch eine zusätzliche disseminierte Laserkoagulation zur dauerhaften Stabilisierung des Befundes erfolgen.
- Bei DMÖ kann nach initial empfohlenen sechs Injektionen die Behandlung in individualisierten Therapieregimen fortgesetzt werden.
- Individualisierte Therapieregimes helfen, die Therapielast für Patienten zu senken.
- Mit Aflibercept im T&E-Regime sind bei DMÖ und RVV zügige Verlängerungen des Therapieintervalls auf 16 Wochen möglich und wirksam.
- Bei DMÖ sind mit Aflibercept im T&E-Regime im Mittel im fünften Jahr nur noch drei Injektionen zum Erhalt des Therapieerfolges notwendig.
- Bei RVV muss das Ausmaß von MÖ und Ischämie (auch peripher) regelmäßig erfasst und im (Therapie-)Verlauf kontrolliert werden.
- Bei RVV: keine Anti-VEGF-Therapie ohne MÖ
- Die Laserbehandlung peripherer Ischämien nach RVV ist unabhängig von der IVOM-Therapie des MÖ nach RVV.

LITERATUR

1. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html> (Zugriff: 1. Juni 2022)
2. Strain WD et al. Time to do more: Addressing clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105: 302–312
3. Scott AW et al. Public Attitudes About Eye and Vision Health. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 1111–1118
4. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021. Deutsche Gesellschaft Diabetes und Deutsche Diabetes Hilfe. Kirchheim Verlag
5. Ciulla TA et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003; 26: 2653–2664
6. Hammes HP et al. DDG Praxisempfehlungen, Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie* 2020; 15 (Suppl 1): S175–S180
7. Hirneiss C. The impact of a better-seeing eye and a worse-seeing eye on vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol* 2014;8: 1703-1709
8. Barzey V et al. Abstract und Poster präsentiert auf dem 15th European School for Advanced Studies in Ophthalmology (ESASO) Retina Academy 2015; Barcelona, Spanien, 22.–24. Oktober 2015
9. Davidson JA et al. How the diabetic eye loses vision. *Endocrine* 2007; 32: 107–116
10. Globe DR et al. The impact of visual impairment on self-reported visual functioning in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1141–1149
11. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie des diabetischen Makulaödems. Stand 2019. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_DMP_2019_08-1.pdf (Zugriff: 1 Juni 2022)
12. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Ergänzende Stellungnahme zur Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie. Stand November 2019. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Erg%C3%A4nzende-Stellungnahme-zur-Therapie-der-proliferativen-diabetischen-Retinopathie_19_11.pdf (Zugriff: 1. Juni 2022)
13. Korobelnik JF et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247–2254
14. Brown DM et al.: Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Clinical Trial Ophthalmology* 2013; 120: 2013–2022
15. Heier JS et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2016; 123: 2376–2385
16. Massin P et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399–2405
17. Mitchell P et al.: The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615-625
18. Brown DM et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology* 2015; 122 (10): 2044–2052
19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481634>
20. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481660>
21. 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 German (OCEAN study group). *Diabetes Ther* 2018 Oct
22. Ulbig M et al. Treatment reality with ranibizumab in clinical routine use for patients with diabetic macular edema : 1-year results of the German POLARIS cohort (POLARIS Study group). *Ophthalmologie* 2019; 116:631–639
23. Holekamp N et al. Vision Outcomes Following Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Edema in Clinical Practice. *Am J Ophthalmol* 2018;191:83–91
24. DiMatteo MR et al. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40:794–811

25. Weiss M et al. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor-therapy in daily clinical practice. *Retina* 2018; 38: 2293–2300
26. 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
27. Cai S, Bressler N Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR. *net Protocol T. Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28: 636–643
28. Ziemssen F et al. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID-DME and VISTA-DME data. *Int J Retina Vitreous* 2016; 2: 16
29. Gonzales VH et al. Early and Long-Term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *Am J Ophthalmol* 2016; 172: 72–79
30. Jampol L et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Comparative Effectiveness Trial for Diabetic Macular Edema: Additional Efficacy Post Hoc Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.3698
31. 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
32. Likić M et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema: Moorfields' real-world 12-month visual acuity and anatomical outcomes *Eur J Ophthalmol* 2020; 30: 557–562
33. Likić M et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular oedema in real-world: 36-month visual acuity and anatomical outcomes. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 1201–1207
34. Peto T et al. New Findings From Diabetic Retinopathy Clinical Research Retina Network Protocol V Confirm a Role for Focal Laser Photocoagulation or Observation for Eyes With Center-Involved Diabetic Macular Edema and Good Visual Acuity. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 838–839
35. Korobelnik JF et al. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 521–528.
36. Korobelnik J-F. Presentation at the 20th European Society of Retina Specialists (EURETINA) Congress; October 2–4, 2020
37. Bayer. Statistical report; December 2019
38. 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
39. Chen YX et al. Intravitreal Aflibercept versus Laser Photocoagulation in Asian Patients with Diabetic Macular Edema: The VIVID-East Study. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 741–750
40. Sivaprasad S et al. A Phase 3b, Randomized Study Comparing Three Dosing Regimens of Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema Beyond the First Year of Treatment: Outcomes From the 100-Week VIOLET Study; Presented at the European Society of Retina Specialists (EURETINA) Virtual Meeting, 2–4 October, 2020
41. Sheu SJ et al. One-year outcomes of the treat-and-extend regimen using aflibercept for the treatment of diabetic macular edema. *J Chin Med Assoc* 2022; 85: 246–251
42. 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
43. Hirano T et al. Outcomes of a 2-year treat-and-extend regimen with aflibercept for diabetic macular edema *Sci Rep* 2021; 11: 4488
44. Fachinformation Aflibercept
45. Kovacs K et al. Angiogenic and Inflammatory Vitreous Biomarkers Associated With Increasing Levels of Retinal Ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 6523–6530.
46. Uemura A et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res* 2021; 84: 100954

47. Juncal VR et al. Changes in Aqueous Cytokine Levels Following Intravitreal Aflibercept in Treatment-Naive Patients with Diabetic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020; 36: 697–702
48. Brown DM et al. Intravitreal Nesvascumab (Angiopoetin 2) plus Aflibercept in diabetic macular edema. *RETINA* 42:1111–1120, 2022.
49. 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
50. Regula JT et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 1265–1288
51. Carle MV et al. Intravitreal aflibercept use in the treatment of macular edema from central retinal vein occlusion. *Expert Rev Ophthalmol* 2013; 8: 227–235
52. 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
53. 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). https://augeninfo.de/cms/fileadmin/stellungnahmen/Intravitreale_Therapie_des_visusmindernden_Makulaedems_bei_retinalem_Venenverschluss_2018-04.pdf
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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 Ophthalmol* 2013; 97: 278–284
58. 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: 1594–1602
59. 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
60. Feltgen N, Pielen A Retinal vein occlusion: Therapy of retinal vein occlusion. *Ophthalmologie* 2015; 112: 607–618
61. Vader MJC et al. Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Retinal Vein Occlusion: The Bevacizumab to Ranibizumab in Retinal Vein Occlusions (BRVO) study, a Randomized Trial. *Ophthalmology Retina* 2020; 4: 576–587
62. Scott IU et al. Month 24 Outcomes After Treatment Initiation With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Macular Edema Due to Central Retinal or Hemiretinal Vein Occlusion. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 1389–1398
63. 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
64. 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
65. Pielen A et al. DOG 2021, A-1213-00046-00359. Auswertung der 2-Jahresdaten zur intravitrealen Treat-and-Extend Therapie mittels anti-VEGF bei Makulaödem nach retinalen Venenverschlüssen

Autoren

PD Dr. med. Tina Herold, FEBO
Klinikum der Universität München
Augenklinik
Mathildenstr. 8
80336 München

Prof. Dr. med. Antonia Jousen
Direktorin Klinik für Augenheilkunde CBF und CVK,
Ärztliche Centrumsleitung CC 16
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Prof. Dr. med. Amelie Pielen
Maximilians-Augenklinik
Ärztliche Klinikleitung
Gemeinnützige GmbH
Erlenstegenstr. 30
90491 Nürnberg

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: Lumos sp – stock.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



NOTIZEN

NOTIZEN

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 Folgekomplikationen fürchten Patienten mit Diabetes am meisten?

- Gar keine
- Renale Komplikationen
- Den Verlust von Gliedmaßen, Gedächtnis oder Sprache
- Einen Verlust ihrer Sehkraft
- Kardiovaskuläre Komplikationen

? Welche Aussage zum Visusgewinn ist korrekt?

- Nur ein Visusgewinn von mindestens drei ETDRS-Zeilen ist für den Patienten wahrnehmbar.
- Jeglicher Visus, der verloren ist, kann selbst unter konsequenter Anti-VEGF-Therapie nicht wieder gewonnen werden.
- Bei DMÖ kann nur eine Laserbehandlung zum Visusgewinn führen.
- Schon ein Buchstabe Visusgewinn ist klinisch relevant.
- Eine Zeile Gewinn kann Lesevermögen und nächtliches Autofahren verbessern; zwei Zeilen verbessern Nahsichtaufgaben und Konzentration.

? Was wird in der Stellungnahme der ophthalmologischen Fachgesellschaften zum Beginn der Anti-VEGF-Therapie bei DMÖ empfohlen?

- Es gibt dazu keine Empfehlung.
- Wie bei nAMD drei aufeinanderfolgende monatliche Injektionen
- Ein intensiver Start mit sechs aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen und eine konsequente Fortsetzung
- Die Therapie sollte frühestens sechs Monate nach Visusminderung beginnen.
- Die Anti-VEGF-Therapie darf nur bei Nichtansprechen auf eine Laserbehandlung begonnen werden.

? Lassen sich die Ergebnisse der Anti-VEGF-Therapie bei DMÖ aus kontrollierten Studien auch im klinischen Alltag erreichen?

- Nein, es gibt keine Real-World Studie, die das zeigt.
- Ja, aber nur mit fixen monatlichen Injektionen
- Ja, in der APOLLON-Studie mit Aflibercept im T&E-Regime wurden über zwei Jahre im Mittel 11,3 Anti-VEGF-Injektionen verabreicht, und 41 % der Patienten gewannen ≥ 2 Zeilen.
- Die Ergebnisse im klinischen Alltag sind sowieso viel besser als in klinischen Studien.
- Im klinischen Alltag wird bei DMÖ keine Anti-VEGF-Therapie mehr eingesetzt.

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

- Injektionszahl und Visusgewinne sind ab der zweiten Injektion linear korreliert; Unterbehandlung gefährdet den Visusgewinn.
- Eine Unterbehandlung verbessert die Visusprognose.
- Im klinischen Alltag gibt es keine Unterbehandlung bei Patienten mit DMÖ.
- Eine Unterbehandlung tritt nur bei Therapie nach dem T&E-Schema auf.
- Keine der Aussagen ist korrekt.

? Was zeigt die ENDURANCE-Studie bezüglich der langfristigen Behandlungslast bei DMÖ?

- Die Behandlungslast steigt mit zunehmender Therapiedauer.
- Nach fixen monatlichen Injektionen über zwei Jahre kann die Therapie beendet werden.
- Mit Aflibercept im T&E-Regime waren im fünften Jahr nur noch 3,4 Injektionen, das heißt knapp alle vier Monate erforderlich, bei Erhalt des Visusgewinnes.
- Visusgewinn nur bei Patienten, die über fünf Jahre mit fixen monatlichen Injektionen behandelt wurden.
- Mit Aflibercept im T&E-Regime waren im fünften Jahr immer noch alle zwei Monate Injektionen erforderlich, um den Visusgewinn zu halten.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Was zeigen prospektive Studien, in denen Aflibercept im T&E-Regime bei DMÖ bereits im ersten Behandlungsjahr nach intensivem Upload eingesetzt wurde?

- Es gibt keine Studien, die dies untersucht haben.
- Anwendung des T&E-Regimes bereits im ersten Jahr führt zu massiven Visusverlusten.
- Nach zwei Jahren klinisch bedeutsame Visusgewinne bei deutlichen Intervallverlängerungen (z. B. >60 % Patienten auf 16 Wochen)
- Im Mittel kann der Ausgangsvisus höchstens erhalten werden, dafür aber deutliche Intervallverlängerungen (z. B. >60% auf 16 Wochen).
- Nach zwei Jahren klinisch bedeutsame Visusgewinne, allerdings war bei der Mehrheit der Patienten keine Intervallverlängerungen möglich.

? Welches Aussage ist korrekt?

- Eine konsequente Anti-VEGF-Therapie mit intensivem Start hat auch Einfluss auf das klinische Bild der gesamten diabetischen Retinopathie.
- Bei Patienten mit langfristig bestehendem Ödem darf eine Anti-VEGF-Therapie nicht begonnen werden.
- Eine Anti-VEGF-Therapie hat keine Auswirkung auf den Schweregrad der DR.
- Unter Anti-VEGF-Therapie werden Kontrollen der Peripherie sowie auch Laserbehandlungen von Ischämien überflüssig.
- Eine Anti-VEGF-Therapie verbessert das Ödem, verschlechtert aber den Schweregrad der DR.

? Wie ist bei einem Patienten mit visusminderndem, fovealem MÖ und peripheren, ischämischen Arealen nach RVV vorzugehen?

- Der sofortige, intensive Start einer Anti-VEGF-Therapie ist ausreichend.
- Es sollte eine panretinale Laserbehandlung durchgeführt werden.
- Bei diesem schweren Verlauf bringt eine Therapie gar nichts mehr.
- Sofortiger, intensiver Beginn der Anti-VEGF-Therapie und Laserkoagulation der ischämischen Areale
- Zunächst beobachtend abwarten; Therapiebeginn erst bei Visus <0,2

? Was zeigte die CENTERA-Studie zur Anti-VEGF-Therapie bei Patienten mit MÖ infolge ZVV?

- Alle Anti-VEGF-Wirkstoffe liefern gleichwertige Ergebnisse.
- Das T&E-Regime ist bei MÖ infolge ZVV nicht geeignet.
- Aflibercept im T&E-Regime erzielt signifikante morphologische Verbesserungen, bringt aber keine Visussteigerungen.
- Die Anti-VEGF-Therapie ist bei MÖ infolge ZVV einer Laserbehandlung unterlegen.
- Unter Aflibercept im T&E-Regime wird der Visus signifikant um im Mittel +20 Buchstaben verbessert, bei gleichzeitig reduzierter Behandlungslast.