



Langfristige IVOM-Therapie der nAMD – welche Intervallverlängerungen sind möglich?

*Prof. Dr. med. Martin Spitzer, Hamburg;
Prof. Dr. Dr. med. Daniel Barthelmes, Zürich;
Prof. Dr. Dr. med. Martin Zinkernagel, Bern*

Zusammenfassung

Bei den meisten Patienten mit neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration kann das Sehvermögen durch die Therapie mit Anti-VEGF-Medikamenten verbessert oder erhalten werden. Dabei gilt es, aufgrund des individuell sehr unterschiedlichen Therapiebedarfes die Behandlungsintervalle auf den Patienten abzustimmen. So können Über- oder Unterbehandlung vermieden und eine langfristige Adhärenz gefördert werden.

Erfahren Sie hier, welche Intervallverlängerungen mit individualisierten Behandlungskonzepten in klinischen Studien sowie auch im klinischen Alltag erzielt und langfristig erhalten werden können. Lernen Sie außerdem aktuelle Daten zur Therapiepausierung kennen und erfahren Sie, welche Strategien für ein kontrolliertes Therapieende erfolgversprechend sein können.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Bedeutung von retinalen Flüssigkeiten zur Therapiesteuerung,
- ✓ verlängerte, mit dem T&E-Konzept erzielbare Therapieintervalle,
- ✓ langfristige Ergebnisse mit dem T&E-Konzept im klinischen Alltag,
- ✓ Strategien zum kontrollierten Therapieende.

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



EINLEITUNG

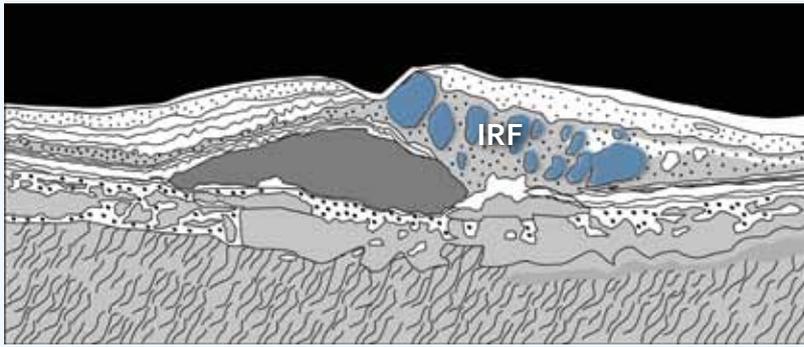
Derzeit sind in Deutschland knapp sieben Millionen Menschen von den Frühstadien einer altersbedingten Makuladegeneration betroffen – und die Tendenz ist aufgrund der demografischen Entwicklung steigend [1, 2]. Die neovaskuläre Form der altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) verläuft ohne Behandlung desaströs und führt bei den meisten Patienten innerhalb von nur ein bis zwei Jahren unwiderruflich zum Verlust ihrer zentralen Sehkraft und ihrer Lesefähigkeit [3]. Die intravitreale operative Medikamentengabe (IVOM) mit Anti-VEGF-Medikamenten (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) hat ganz erheblich dazu beigetragen, dass heute die Sehkraft der betroffenen Patienten erhalten oder sogar verbessert werden kann [4]. Seit Einführung der Anti-VEGF-Therapie wurde die Wahrscheinlichkeit für eine Sehverschlechterung bis hin zur Erblindung infolge einer nAMD signifikant um 41 % reduziert, wie eine systematische Literaturanalyse zeigt [5]. Auch zahlreiche prospektive klinische Studien belegen die Effektivität verschiedener Anti-VEGF-Medikamente und zeigen, dass mit einer konsequenten Therapie bei der Mehrheit der Patienten eine Verbesserung ihres Sehvermögens erzielt und über einen Zeitraum von 24 Monaten hinweg erhalten werden kann [6].

INDIVIDUALISIERTE THERAPIE MIT T&E

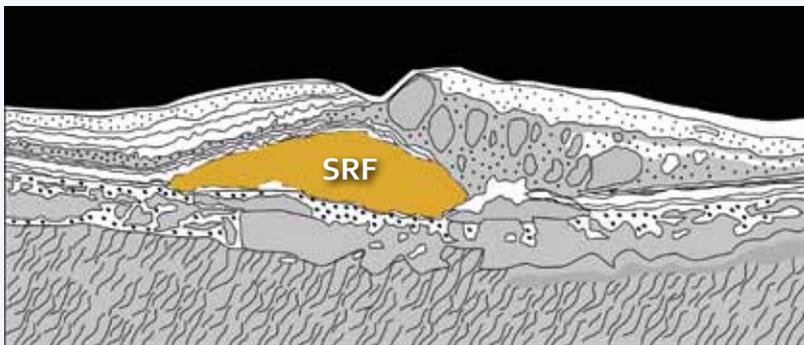
Zahlreiche randomisierte Studien sowie auch Erfahrungen aus dem Praxisalltag haben gezeigt, dass der Therapiebedarf der Patienten sehr unterschiedlich ist [6]. Um daher sowohl Unter- als auch Überbehandlung zu vermeiden und weder Patienten noch das Gesundheitssystem unnötig zu belasten, sollte eine individualisierte Therapie nach der Maxime „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ erfolgen, wie auch in der Stellungnahme der Fachgesellschaften zur Anti-VEGF-Therapie bei nAMD empfohlen wird [6]. Diesbezüglich hat sich das „Treat & Extend“- (T&E-)Konzept weitgehend durchgesetzt und ist vielerorts mittlerweile Standard. Der wesentliche Vorteil des T&E-Konzeptes liegt in der proaktiven Vorgehensweise, die darauf abzielt, bei einem trockenen Makulabefund zu injizieren und diesen zu erhalten, um somit ein Wiederaufflammen der Erkrankungsaktivität möglichst zu unterbinden [7]. Dabei können nach der initialen Aufsättigungsphase bei trockenem Makulabefund die Therapieintervalle schrittweise verlängert werden. So kann für jeden Patienten ermittelt werden, welches Behandlungsintervall individuell maximal möglich ist, ohne ein Wiederaufflammen der Erkrankung zu riskieren. Da der Patient zudem bei jeder Visite grundsätzlich eine Injektion erhält – die erstellten OCT-Aufnahmen dienen zur Festlegung des nächsten Therapieintervalls –, ist der Patient auf eine planmäßige Injektion vorbereitet und kann sich bei stabilem Makulabefund außerdem über die Ausweitung der Behandlungsintervalle freuen. Insgesamt ist das T&E-Konzept daher eher mit positiven Botschaften verbunden und bietet die Möglichkeit, Therapieintervalle individuell so auf den Patienten anzupassen, dass eine ausreichende Anzahl an Injektionen erfolgt und gleichzeitig auf Dauer Arztbesuche und Injektionen bestmöglich eingespart werden.

FLÜSSIGKEIT IST NICHT GLEICH FLÜSSIGKEIT

Da eine drohende Visusverschlechterung sich bereits durch eine Zunahme von Flüssigkeit in der Netzhaut ankündigt („Morphologie vor Funktion“), stellt das Vorliegen retinaler Flüssigkeiten einen sehr wichtigen Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität dar – und daher zur Therapiesteuerung und Festlegung möglicher Intervallverlängerungen (■ **Abb. 1**) [6]. Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass gilt: „Flüssigkeit ist nicht gleich Flüssigkeit.“ Vielmehr spielen retinale Flüssigkeiten in verschiedenen Kompartimenten der Netzhaut eine unterschiedliche Rolle und sind durchaus differenziert zu bewerten. So ist das Vorliegen von intraretinaler Flüssigkeit (IRF), die sich innerhalb der neurosensorischen Netzhaut ansammelt (■ **Abb. 2**), in der Regel mit schlechteren funktionellen Ergebnissen assoziiert. In



IRF: Das Vorliegen von IRF ist für gewöhnlich mit **schlechten funktionellen Visusergebnissen** verbunden – zu Baseline sowie im Verlauf der Behandlung.



SRF: Das Vorliegen von SRF ist für gewöhnlich mit **guten funktionellen Visusergebnissen** verbunden – zu Baseline sowie im Verlauf der Behandlung.

Abbildung 1

Einfluss von intraretinaler Flüssigkeit (IRF) auf den Visus. Daten nach [8, 9, 10]

Abbildung 2

Einfluss von subretinaler Flüssigkeit (SRF) auf den Visus. Daten nach [8, 9, 10]

diesem Fall sollte daher unbedingt weiter behandelt werden [8, 9, 10]. Hingegen kann subretinale Flüssigkeit (SRF), die sich unterhalb der neurosensorischen Netzhaut ansammelt (Abb. 2), bei Abwesenheit von IRF und bei Stabilität in gewissem Umfang toleriert werden, wie verschiedene Langzeitanalysen, darunter u. a. die Ergebnisse der FLUID-Studie, zeigen [11, 12, 13]. Es gibt sogar Hinweise aus verschiedenen Studien, dass subretinale Flüssigkeit in gewissem Maße mit besseren Visusergebnissen assoziiert sein kann. Auch in der Stellungnahme der Fachgesellschaften wird daher festgehalten, dass subretinale Flüssigkeit bei Stagnation – nach deutlicher Abnahme – akzeptiert werden kann, während ein Neuauftreten oder die Zunahme subretinaler Flüssigkeit als Krankheitsaktivität zu werten ist [20]. Die Rolle der Sub-REP-Flüssigkeit ist bislang noch nicht abschließend geklärt.

TREAT & EXTEND SCHON IM ERSTEN JAHR ZUR INDIVIDUALISIERTEN THERAPIE

Diese Erkenntnisse zur Rolle der unterschiedlichen Flüssigkeitskompartimente im Hinblick auf die Visusentwicklung bestätigen sich auch in den beiden prospektiven, randomisierten Phase-IV-Studien ALTAIR und ARIES [14, 15, 16]. In diesen wurde Aflibercept bereits im ersten Behandlungsjahr im T&E-Behandlungsschema eingesetzt. In beiden Studien erfolgte zunächst ein initialer Upload aus drei monatlichen Aflibercept-Injektionen gefolgt von einer weiteren Injektion in Woche 16. In der ARIES-Studie wurde die Nichtunterlegenheit einer frühzeitigen T&E-Behandlung bereits im ersten Jahr verglichen mit einem späten Start des T&E-Regimes erst im zweiten Jahr (ab Woche 52). Dazu wurde die „späte Gruppe“ bis zu Woche 52 weiterhin mit achtwöchigen Intervallen behandelt, erst dann waren Intervallverlängerungen erlaubt. In der „frühen Gruppe“ konnten bereits direkt im Anschluss

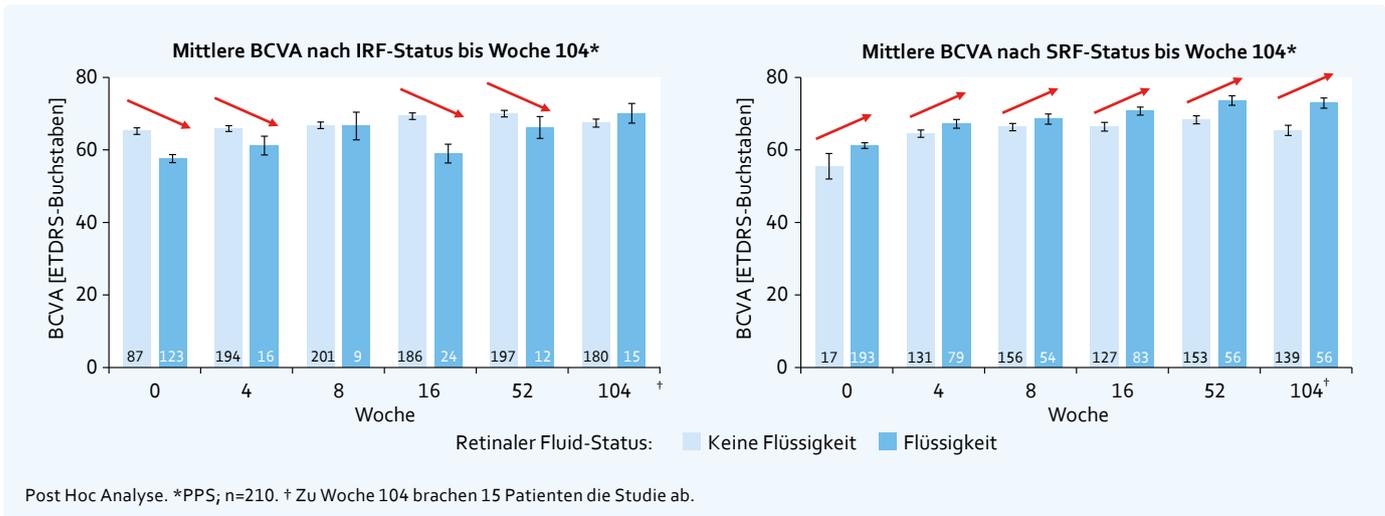


Abbildung 3

Visuentwicklung in Abhängigkeit vom Vorliegen von IRF oder SRF. Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse Phase-IV-Studie ARIES. Daten nach [16]

- Abkürzungen
- BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe
- ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
- IRF = intraretinale Flüssigkeit
- nAMD = neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
- PPS = per protocol set
- SRF = subretinale Flüssigkeit

an die Upload-Phase Intervalle verlängert werden, sofern keine IRF, keine neue Neovaskularisation und keine Blutung vorlagen. Das Vorliegen von SRF hingegen wurde in gewissem Umfang (bis 50 µm) toleriert. Auch hier zeigten die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse, dass das Vorliegen von IRF mit schlechteren Visusergebnissen und das Vorliegen von SRF mit besserem Visus assoziiert war (■ **Abb. 3**). Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen „frühem“ oder „spätem“ Beginn der T&E-Behandlung. In beiden Behandlungsarmen konnten nach zwei Jahren (Woche 104) knapp 50 % der Patienten mit nAMD mit einem Intervall von zwölf Wochen oder länger behandelt werden. Fast ein Drittel der Patienten benötigte sogar nur noch alle vier Monate eine Injektion.

FAST 50 % DER PATIENTEN MIT VIER MONATSINTERVALLEN

In der ALTAIR-Studie wurden nach Woche 16 bereits im ersten Behandlungsjahr zwei T&E-Konzepte miteinander verglichen: ein Regime mit zweiwöchiger Intervallanpassung und eines, bei dem die Anpassung in 4-Wochen-Schritten erfolgte [15, 16]. Dabei betrug das kürzeste mögliche Intervall acht Wochen, das maximale lag bei 16 Wochen. Wie in der ARIES-Studie auch, wurden mit dieser Vorgehensweise ebenfalls gute und in beiden Behandlungsarmen vergleichbare Visusergebnisse von durchschnittlich 7,6 und 6,1 ETDRS-Buchstaben erzielt (■ **Abb. 4**). In dieser Studie erreichten zu Woche 96 etwa 60 % der Patienten ein Intervall von zwölf Wochen oder länger. Bei fast der Hälfte der Patienten konnte das Intervall sogar auf 16 Wochen ausgedehnt werden (Abb. 4). Für diese Patienten bedeutet das, dass nur noch drei Injektionen pro Jahr erforderlich sind und somit die Behandlungslast deutlich reduziert ist. Wesentlich ist auch, dass im Verlauf des zweijährigen Beobachtungszeitraumes dieser Studie 96 % der Patienten diese 4-Monats-Intervalle auch beibehalten konnten. Insgesamt lässt sich somit mit Aflibercept nach dem T&E-Konzept die Behandlung individuell auf den Bedarf des jeweiligen Patienten anpassen und ermöglicht bei 27 bis 46 % der Patienten viermonatige Intervalle und somit eine deutliche Verringerung der Therapiebelastung. In einer klinischen Studie wird derzeit untersucht, ob mit einer Aflibercept-Hochdosisformulierung (8 mg) die Therapieintervalle sogar regelhaft auf drei bis vier Monate ausgeweitet werden können [17].

AUCH IM KLINISCHEN ALLTAG BESTÄTIGT

Dabei ist es gerade bei einer chronischen Erkrankung wie der nAMD, die in der Regel eine lebenslange Behandlung erfordert, auch wichtig zu wissen, wie sich diese

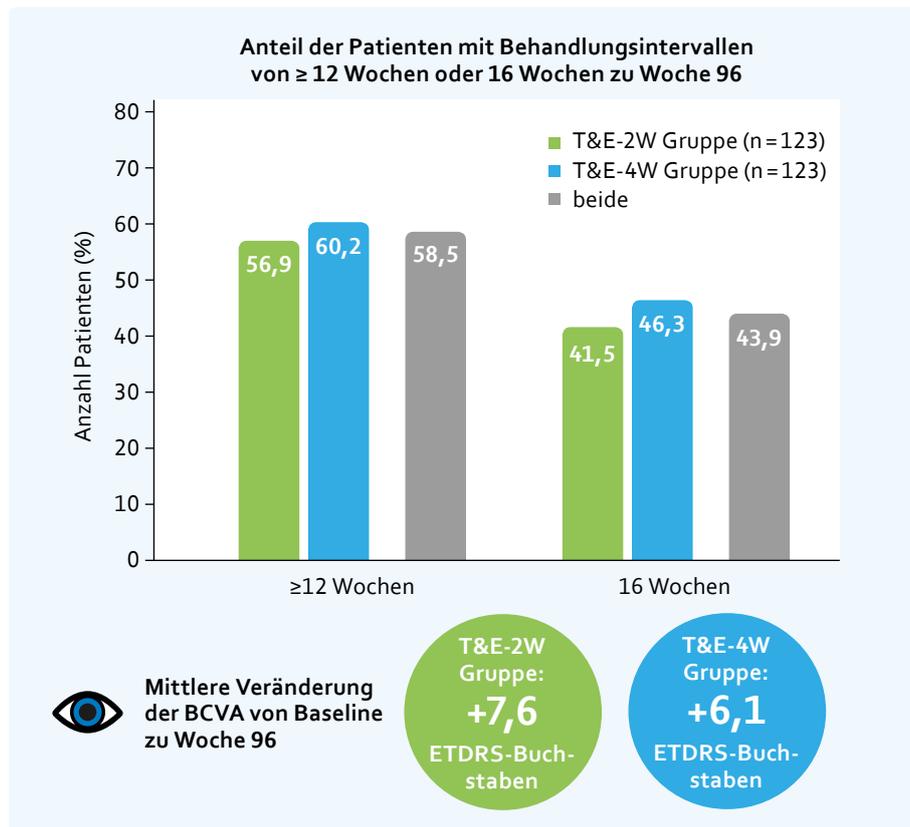


Abbildung 4

Durchschnittlicher Visusgewinn und Intervallverlängerungen in der ALTAIR-Studie. 46 % der Patienten konnten auf 4 Monatsintervalle verlängert werden. Das minimalste Behandlungsintervall betrug 8 Wochen und das maximalste Behandlungsintervall 16 Wochen. Daten nach [15, 16]

Abkürzungen

BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe
 ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
 T&E = Treat-and-Extend-Behandlungsschema

Therapiestrategien im klinischen Alltag langfristig umsetzen lassen und bewähren. Diesbezüglich können Real-World-Daten (RWE-Daten) aus der klinischen Routinebehandlung zusätzlich zu den Daten der prospektiven Studien wichtige Erkenntnisse z. B. dazu liefern, wie sich bestimmte Therapiestrategien langfristig auswirken, wie ihre Umsetzung im klinischen Alltag gelingt und welche Ergebnisse bei Patientengruppen erzielt werden, die nicht den Einschlusskriterien klinischer Studien entsprechen. Daten aus zwei aktuellen Real-World-Studien legen nun übereinstimmend nahe, dass nAMD-Patienten unter Aflibercept nach dem T&E-Konzept im ersten Jahr Visusverbesserungen erzielen und diese über vier Jahre weitgehend aufrechterhalten können, wobei gleichzeitig der Behandlungsaufwand im Laufe der Zeit abnimmt [18, 19]. So zeigt eine retrospektive Studie mit 157 Augen von 148 nAMD-Patienten der Moorfields Augenklinik in London, dass Patienten unter routinemäßiger Aflibercept-Therapie im ersten Jahr durchschnittlich etwa sechs ETDRS-Buchstaben gewannen und diesen Visusgewinn über vier Jahre aufrechterhalten konnten (■ **Abb. 5**) [18]. Dazu hatten die Patienten initial dreimonatliche Injektionen erhalten, gefolgt von achtwöchigen Injektionen bis zum Ende des ersten Jahres und einem anschließenden proaktiven T&E-Regime. Wichtig für die Betreuung im klinischen Alltag ist zudem die Tatsache, dass über die Hälfte der Patienten mit Therapieintervallen von zwölf oder mehr Wochen behandelt werden konnte [20]. Vergleichbare Ergebnisse liefert eine weitere RWE-Studie mit 231 behandlungsnaiven nAMD-Patienten, die nach initialem Upload aus drei monatlichen Injektionen direkt mit Aflibercept im T&E-Regime behandelt wurden [19]. Auch in dieser Studie wurde ein Visusgewinn mit anschließender Visusstabilisierung bis zu Jahr 4 erzielt. Zudem erreichte ebenfalls etwa die Hälfte der Patienten Behandlungsintervalle von zwölf Wochen oder mehr. Insgesamt zeigt sich somit, dass mit dem T&E-Konzept auch im klinischen Alltag im Durchschnitt Visusgewinne erzielt und bei reduzierter Injektionsfrequenz bis zu vier Jahre stabilisiert werden können und sich dadurch für die Patienten eine sehr gute Balance zwischen Visusgewinn und Behandlungslast erzielen lässt.

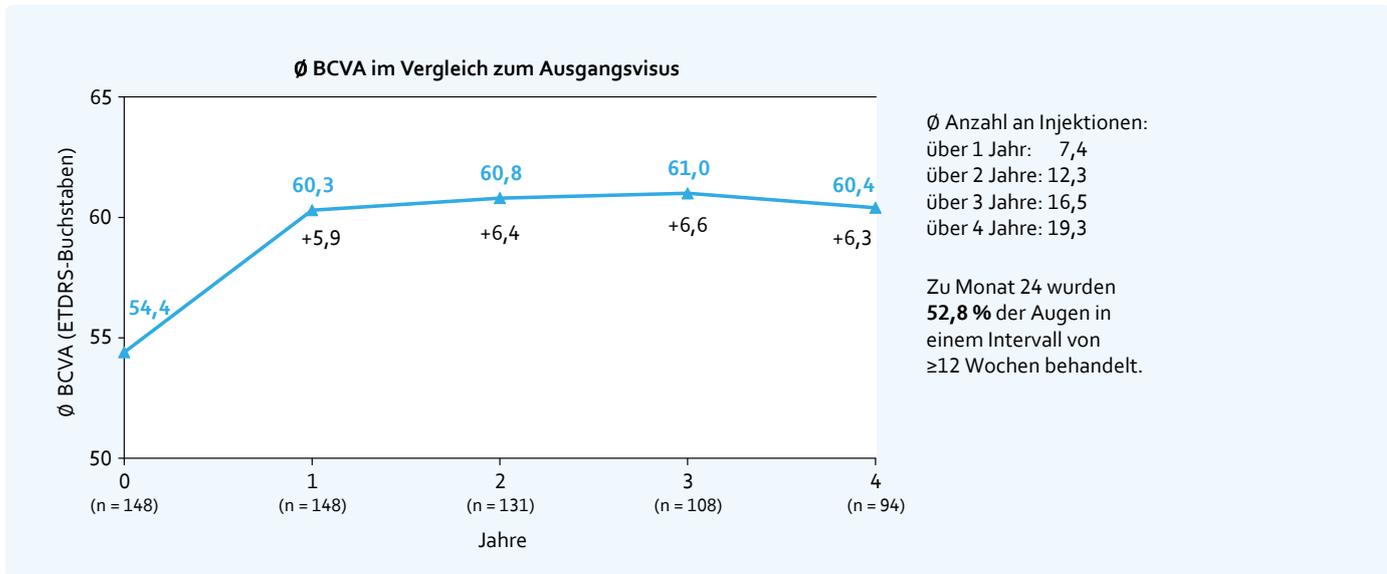


Abbildung 5

Erhalt der Sehschärfe bei nAMD-Patienten über vier Jahre mit Aflibercept im T&E-Regime ab dem zweiten Behandlungsjahr. Datenerhebung erfolgte im Rahmen der klinischen Routineanwendung. Daten nach [18]

Abkürzungen

BCVA = bestkorrigierte Sehschärfe
ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
nAMD = neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration
T&E = Treat-&-Extend-Behandlungsschema

ZEHN JAHRE T&E: VISUS STABIL, BEHANDLUNGSLAST REDUZIERT

Wie sich eine noch längerfristige Anwendung des T&E-Konzeptes im klinischen Alltag auf die Sehschärfe und die erforderliche Injektionsfrequenz auswirkt, zeigt eine vergleichende retrospektive Fallserie von insgesamt 795 behandlungsnaiven Augen mit nAMD [21]. Für die Analyse der 10-Jahres-Ergebnisse lagen die Daten von 169 dieser Patienten vor. Verglichen wurde eine Patientengruppe aus Australien und Neuseeland (n = 132), die mit dem T&E-Konzept behandelt wurde, mit einer Patientengruppe aus der Schweiz (n = 37), die vorwiegend mit dem Pro-re-nata-(PRN-)Konzept behandelt worden war. Es zeigt sich, dass die Kohorte mit überwiegender PRN-Behandlung im Verlauf der zehnjährigen Behandlung einen Visusverlust von 15 Buchstaben gegenüber dem Ausgangswert hinnehmen musste. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Kohorte mit T&E-Behandlung im Verlauf von zehn Jahren eine weitgehende Stabilisierung des Ausgangsvisus (■ **Abb. 6**). Insgesamt konnte der Visus über zehn Jahre auf einem recht hohen Niveau von durchschnittlich etwa 60 ETDRS-Buchstaben erhalten werden. Eine Betrachtung der jährlichen Injektionen zeigt, dass die Patientengruppe aus Australien und Neuseeland (T&E-Regime) signifikant mehr Injektionen als die Patienten der Schweizer Kohorte (überwiegend PRN-Regime) erhielten (53 vs. 42; p < 0,001). So wurden zwischen Jahr 3 und 7 in der Kohorte aus Australien und Neuseeland doppelt so viele Injektionen verabreicht wie in der Kohorte aus der Schweiz (■ **Abb. 7**). Insgesamt zeigen diese Real-World-Daten somit, dass im klinischen Alltag die Wahl des „Treat & Extend“-Schemas sowohl „kurzfristig“ (innerhalb der ersten vier Jahre) als auch langfristig (bis zu zehn Jahre) dazu beiträgt, gute Visusergebnisse zu erreichen und im weiteren Verlauf langfristig eine Stabilisierung herbeizuführen – und dies bei deutlich reduzierter Behandlungsfrequenz im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass es sich bei der nAMD um eine chronische Erkrankung handelt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit lebenslang eine konsequente Behandlung erfordert, um erzielte Visusergebnisse langfristig aufrechtzuerhalten.

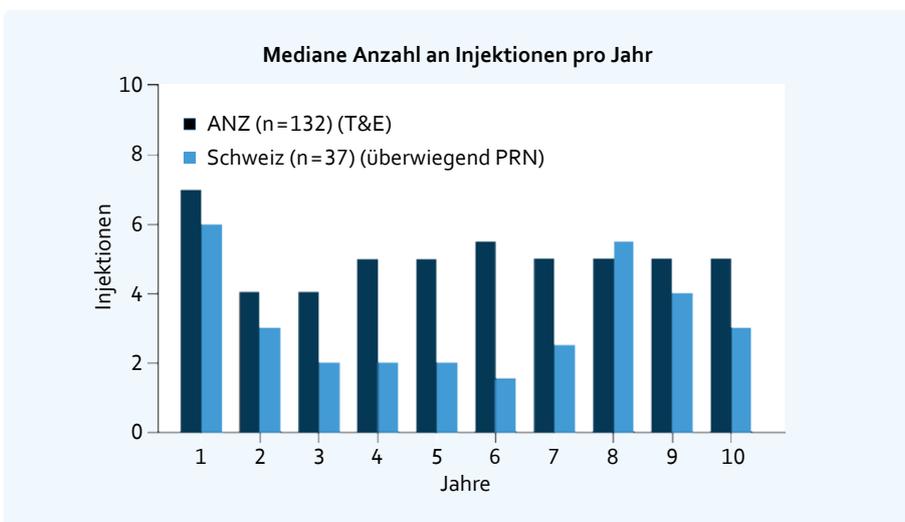
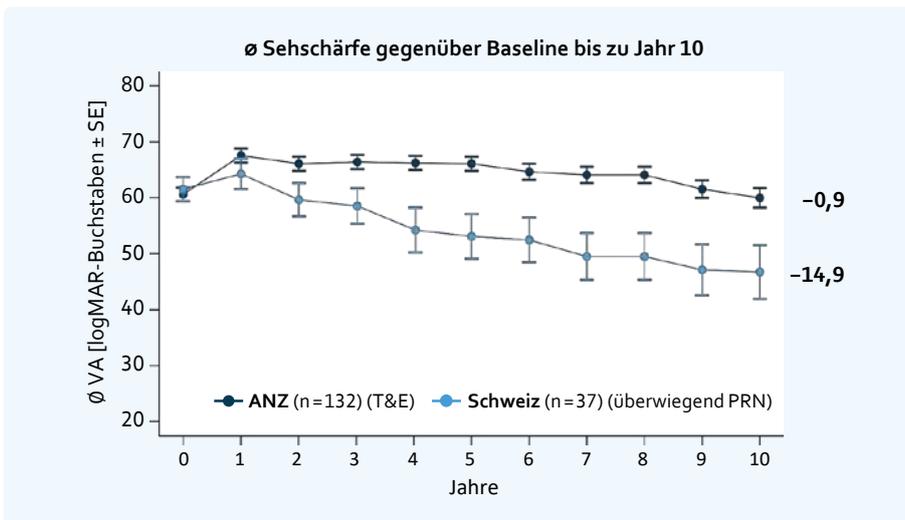


Abbildung 6

RWE-Visusergebnisse unter Anti-VEGF-Therapie über zehn Jahre bei nAMD-Patienten. Datenerhebung erfolgte im Rahmen der klinischen Routineanwendung. Daten nach [21]

Abkürzungen
ANZ = Australien und Neuseeland
PRN = pro re nata (nach Bedarf)
SE = Standardfehler
T&E = Treat- & -Extend-Behandlungsschema
VA = Sehschärfe

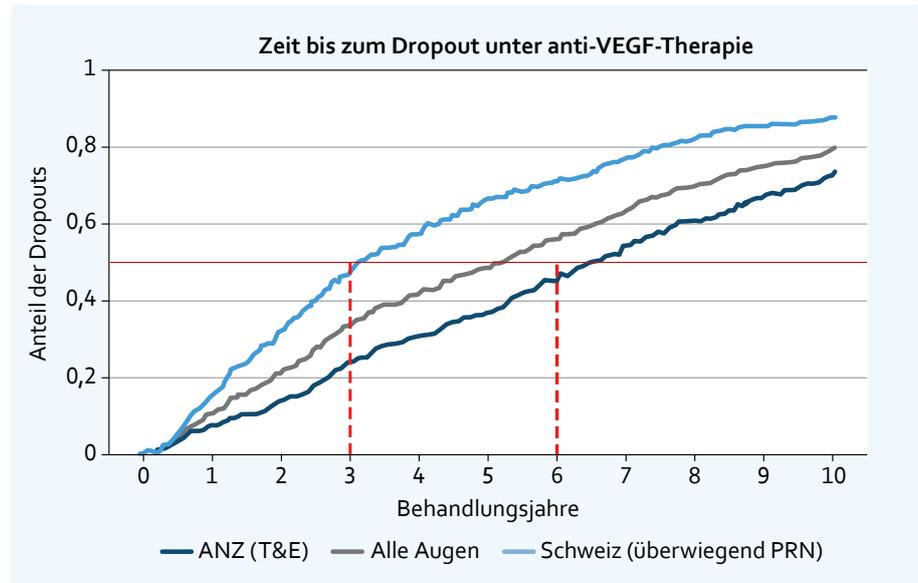
Abbildung 7

RWE-Ergebnisse zur Anzahl verabreichter Injektionen unter Anti-VEGF-Therapie über zehn Jahre bei nAMD-Patienten. Datenerhebung erfolgte im Rahmen der klinischen Routineanwendung. Daten nach [21]

Abkürzungen
ANZ = Australien und Neuseeland
PRN = pro re nata (nach Bedarf)
T&E = Treat- & -Extend-Behandlungsschema

T&E FÖRDERT DAUERHAFT KONSEQUENTE THERAPIE

So zeigt eine Beobachtungsstudie basierend auf dem „Fight Retinal Blindness!“-Register zur Behandlung von nAMD, dass es bei einem Großteil der Patienten, bei denen eine Inaktivität der neovaskulären Läsion für etwa drei oder mehr Monate vorliegt und die Behandlung daher vollständig gestoppt wird, zu einem Rezidiv kommt [22]. Im ersten Jahr sind ca. 40 % der Patienten von einem Rezidiv betroffen, im fünften Jahr nach Therapiestopp sind dies fast 80 %. Dabei ergab sich bei Augen, die nach einem Rezidiv erneut behandelt wurden, ab dem Zeitpunkt des Aussetzens der Behandlung ein mittlerer Nettoverlust von -3,3 Buchstaben. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass der große Teil der Patienten irgendwann ein Rezidiv erleben wird, wenn die Behandlung ausbleibt. Das Problematische ist, dass diese Patienten mit Rezidiv anschließend selbst bei adäquater Behandlung nicht mehr ihren Ausgangsvisus erreichen. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, einen Therapiestopp sehr kritisch abzuwägen. Vielmehr sprechen diese Ergebnisse dafür, auch bei Patienten mit stabilem Erkrankungsbild die Anti-VEGF-Therapie zunächst weiter fortzusetzen. Hier bietet das proaktive T&E-Regime den Vorteil, dass die Behandlungslast unter Visuserhalt individuell angepasst werden kann, was eine langfristige Adhärenz erleichtert. Dies zeigt die Auswertung der bereits vorgestellten Vergleichsstudie: Während in der überwiegend nach dem PRN-Regime behandelten Schweizer Kohorte etwa 50 % der Patienten die Therapie bereits nach drei Jahren beendeten, war dies in der Kohorte aus Australien und Neuseeland, die nach dem T&E-Regime behandelt wurde, erst nach über sechs Jahren der Fall (■ **Abb. 8**) [21].

**Abbildung 8**

Dauer bis zum Drop-out unter Anti-VEGF-Therapie. Daten nach [21]

STRATEGIEN FÜR EIN KONTROLLIERTES THERAPIEENDE

Mit welchen Strategien sich am besten ein kontrolliertes Therapieende erzielen lässt, ist bislang noch nicht abschließend geklärt. Im Gegensatz zum Therapiestart und dem weiteren Verlauf, die mit initialer Upload-Phase und anschließender Behandlung mit individualisierten Behandlungsregimen klar geregelt ist, gestaltet sich die Entscheidung, ob und wie die Therapie beendet werden kann, deutlich schwieriger. Abgesehen von den Fällen, in denen ein Therapieende zu erwägen ist, weil eine weitere Behandlung aufgrund der funktionellen Ergebnisse oder der Entwicklung einer Atrophie nicht mehr sinnvoll erscheint, kann ein Therapieende auch erwogen werden, sofern ein definiertes Behandlungsziel erreicht ist. In diesem Zusammenhang stellt das Erreichen klar definierter Stabilitätskriterien einen zentralen Dreh- und Angelpunkt dar. Wichtig ist, alle Augen mit einer Erkrankungsaktivität, das heißt sowohl bei einer Zunahme, aber eben auch bei einer Abnahme der retinalen Flüssigkeiten, konsequent weiter zu behandeln. Gemäß der Stellungnahme der Fachgesellschaften können bei Behandlung nach dem PRN-Regime die Kontrollintervalle verlängert werden, sofern über sechs Monate nach Beendigung einer Behandlungsserie keine Aktivitätszeichen sichtbar sind [6]. Bei Behandlung nach dem T&E-Regime kann eine Behandlungspause erwogen werden, sofern bei Behandlung mit einem zwölfwöchigen Therapieintervall über zwölf Monate eine stabile Erkrankung vorliegt. Wie eingangs bereits dargestellt, gilt bei stabilem Befund die Abwesenheit von IRF sowie eine stabile SRF (<50 µm) oder Sub-RPE-Flüssigkeit als Inaktivität.

NUR WENIGE PATIENTEN ERREICHEN KRITERIEN FÜR THERAPIEENDE

Insgesamt zeigt sich allerdings, dass nur ein relativ geringer Anteil der nAMD-Patienten die Kriterien für ein Therapieende tatsächlich erreicht – wobei dieser unter Behandlung nach dem T&E-Regime größer zu sein scheint als bei Behandlung nach dem PRN-Regime. So zeigt eine Untersuchung der Universitätsklinik Bern, dass bei Behandlung mit dem PRN-Schema nur 2,6 % der Patienten die zuvor festgelegten Kriterien für ein kontrolliertes Therapieende (bei Inaktivität: dreimonatliche Injektionen für ein Jahr gefolgt von zwei sechsmonatlichen Injektionen im zweiten Jahr) tatsächlich erreicht haben [23]. Ein Grund für diesen niedrigen Anteil war auch, dass viele Patienten von sich aus zuvor die Therapie abgebrochen hatten, weil sie die häufigen Nachkontrollen ohne tatsächliche Injektion als zu aufwendig empfanden. Eine weitere Studie wurde in Bern nach Umstellung auf das T&E-Regime durchgeführt [24]. Sofern drei aufeinanderfolgende 16-wöchige Intervalle

welche Intervallverlängerungen sind möglich?

bei stabiler Erkrankung erreicht wurden, wurden die Patienten aus der Behandlung entlassen und in drei- bis viermonatigen Intervallen weiter kontrolliert. Mit dieser Vorgehensweise konnte bei 17 % der Patienten die Behandlung beendet werden. In einer weiteren Studie aus den USA mit einem prädefinierten Therapieende von zweimal zwölf Wochen Inaktivität ergab sich mit 37 % ein noch höherer Anteil an Augen, die ein Therapieende erreichen konnten [25].

WAS IST DAS OPTIMALE INTERVALL FÜR EIN KONTROLLIERTES THERAPIEENDE?

Bei der Festlegung von Kriterien für ein kontrolliertes Therapieende sollten immer die Ziele berücksichtigt werden, die mit einem Therapieende verbunden sind. Ein Ziel ist sicherlich, die Behandlungslast zu reduzieren, um inaktive Augen nicht unnötig zu behandeln und das Gesundheitssystem nicht zu überlasten. Zudem kann die Aussicht auf eine Abnahme der Behandlungslast oder gar ein mögliches Therapieende auch zu verbesserter Adhärenz der Patienten beitragen. Ein weiteres wesentliches Ziel sollte allerdings sein, Rezidive zu vermeiden, um die unter der Therapie erzielten Visusgewinne nicht zu gefährden (s. Praxistipp). Auch wenn

Ziele des kontrollierten Therapieendes:

- Behandlungslast reduzieren
- Rezidive vermeiden



die Datenlage zu Möglichkeiten eines kontrollierten Therapieendes bislang noch überschaubar ist, gibt es mittlerweile einige Studien, die zeigen, dass die Gefahr eines Rezidivs bei ausbleibender Therapie nicht zu unterschätzen ist. Neben den hohen Rezidivraten von bis zu 80 % nach fünf Jahren in der bereits beschriebenen Beobachtungsstudie zur „Fight Retinal Blindness!“-Datenbank (ohne festgelegte Kriterien für ein Therapieende) (■ Abb. 9), trat auch in der Studie aus den USA

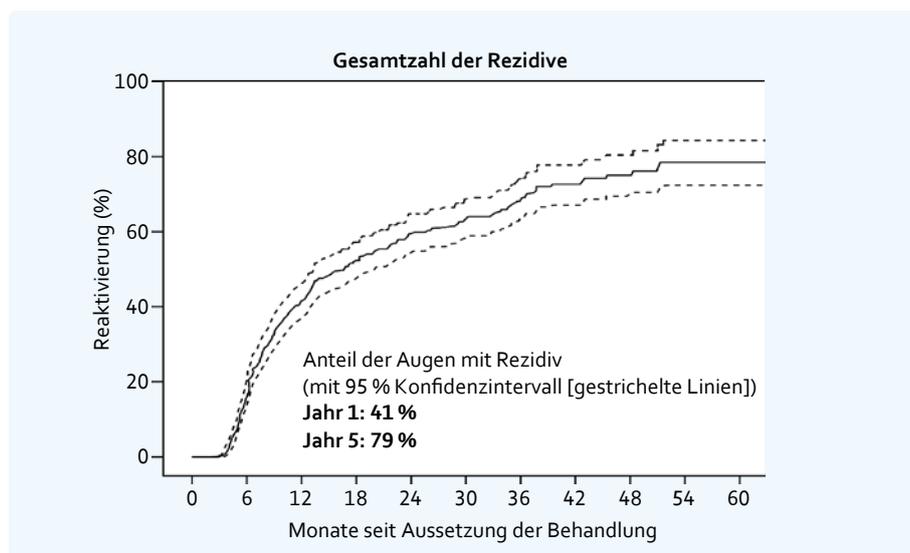


Abbildung 9

Bei Patienten mit stabilem Erkrankungsbild (definiert als inaktive, neovaskuläre Läsion) für ≥ 3 Monate kann eine Aussetzung der Anti-VEGF-Therapie zu einem Verlust der zuvor erzielten Sehschärfegewinne führen. Daten nach [22]

(Therapieende bei zweimal zwölf Wochen Inaktivität) bereits im ersten Jahr bei 54,8 % dieser Patienten ein Rezidiv auf [22, 25]. Werden die festgelegten Intervalle für eine Inaktivität verlängert, so fällt die Rezidivrate niedriger aus: In einer longitudinalen Studie mit 82 Patienten zur nAMD-Therapie mit Aflibercept im T&E-Regime wurden dreimal 16-wöchige Intervalle mit Inaktivität als Kriterium für ein Therapieende festgelegt [26]. Insgesamt erreichten 29 (35 %) der Patienten ein Therapieende. Von diesen erlitten 28 % im Verlauf der folgenden zwei Jahre ein

Rezidiv. Die überwiegende Mehrheit (62 %) wurde über die folgenden zwei Jahre nach Therapieende regelmäßig weiter kontrolliert, ohne dass ein Rezidiv auftrat. In einer weiteren retrospektiven Studie wurde in einer Gruppe der Patienten (n = 54) nach Intervallverlängerung auf 14 Wochen bei Erreichen von Inaktivität die Therapie beendet, während die andere Gruppe (n = 49) mit 14-wöchigen Intervallen weiterbehandelt wurde [27]. In beiden Gruppen traten Rezidive auf. Allerdings war die Rezidivrate in der Gruppe ohne Weiterbehandlung mit 63 % im Vergleich zu 43 % in der Gruppe mit Weiterbehandlung nach einem Jahr etwas höher, was nahelegt, dass eine Weiterbehandlung auch bei Inaktivität das Auftreten von Rezidiven zwar nicht vollständig verhindern, aber möglicherweise reduzieren kann. Insgesamt legen diese Daten nahe, dass bei einem gewissen Anteil der Patienten ein Therapieende tatsächlich möglich ist. Dies kann den Patienten auch vermittelt werden, um ihnen ein Ziel in Aussicht zu stellen, was wiederum die Adhärenz fördert. Allerdings besteht grundsätzlich die Gefahr eines Rezidivs, wobei sich ein längerer Offboarding-Prozess, das heißt längere Intervalle mit Inaktivität unter Behandlung vor Therapieende, positiv auf die Rezidivrate auszuwirken scheint.

GIBT ES RISIKOFAKTOREN FÜR EIN REZIDIV?

Wünschenswert wäre es, Risikofaktoren zu kennen, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen, um bei betroffenen Patienten – im Sinne einer individualisierten Therapie – eher eine kontinuierliche Weiterbehandlung als ein Therapieende zu erwägen. Diesbezüglich zeigt eine Studie mit 488 Patienten unter T&E-Behandlung mit Aflibercept, dass eine seröse Pigmentepithelabhebung (PED) einen Risikofaktor für ein Rezidiv darstellt [24]. So weisen 31 % der Patienten mit einer serösen PED nach dem Therapieende ein Rezidiv auf, wohingegen dies nur bei 7 % der Patienten ohne diesen Biomarker der Fall war ($p = 0,0247$). Auch eine vitreomakuläre Adhäsion stellte einen relevanten Risikofaktor (Likelihood-Ratio: 7,8; $p = 0.013$) für das Auftreten eines Rezidivs nach Therapieende dar, wie eine retrospektive Kohortenstudie (n = 498) zeigt [28]. Somit könnten diese OCT-Biomarker zu einer Individualisierung des Therapieendes beitragen und bei der Entscheidung helfen, ob Patienten eher früher einem Therapieende zugeführt oder ob sie kontinuierlich auf einem langen Intervall weiterbehandelt werden, um Rezidive möglichst zu vermeiden.

Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass das T&E-Konzept eine geeignete Option darstellt, um im klinischen Alltag eine gute Balance zwischen einer adäquaten, notwendigen Behandlung und der Belastung der Patienten zu finden. Selbst über einen langen Zeitraum von zehn Jahren lassen sich gute Visusergebnisse und eine langfristig sehr gute Visusstabilisierung bei gleichzeitig reduzierter Behandlungslast erzielen. So kann es auch im klinischen Alltag gelingen, Patienten konsequent und dauerhaft zu behandeln. Dies ist wichtig vor dem Hintergrund, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine lebenslange Therapie benötigt. Ebenso wie für die Therapie selbst sollten auch für das Therapieende Kriterien definiert werden, um erzielte Visusergebnisse nicht zu gefährden. Ein längerer „Offboarding-Prozess“ (Dauer des inaktiven Intervalls) scheint mit geringeren Rezidivraten verbunden zu sein.

FAZIT

- Der Therapiebedarf von Patienten mit nAMD ist sehr unterschiedlich – eine individualisierte Behandlung daher sinnvoll.
- Das T&E-Konzept bietet sich an, um für jeden Patienten das passende Behandlungsintervall zu ermitteln.
- Die Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgt u. a. anhand retinaler Flüssigkeiten, wobei unterschiedliche Kompartimente differenziert zu betrachten sind.
- Eine geringe Menge subretinaler Flüssigkeit kann bei stabilem Befund toleriert werden.
- Mit T&E-Aflibercept erreichen etwa 60 % der nAMD-Patienten ein Intervall von zwölf Wochen oder länger; 27 bis 46 % erreichen sogar Intervalle von 16 Wochen.
- RWE-Daten bestätigen diese Ergebnisse auch im klinischen Alltag.
- Auch langfristig über zehn Jahre gelingt es mit dem T&E-Konzept, den Visus zu stabilisieren bei gleichzeitig abnehmender Behandlungslast.
- Patienten mit Behandlung im T&E-Konzept erhalten signifikant mehr Injektionen als Patienten im PRN-Regime.
- Chronizität der nAMD erfordert langfristig konsequente Therapie.
- Stabilität/Inaktivität sind Voraussetzung für Therapiestopp.
- Behandlungsadhärenz ist Voraussetzung für Therapiestopp (T&E > PRN).
- Je kürzer der „Offboarding-Prozess“ der Therapie, desto höher die Rezidivrate.
- Je länger der „Offboarding-Prozess“, desto geringer die Rezidivrate.
- Die Aktivität der choroidalen Neovaskularisation ist variabel: OCT-Biomarker oder Angio-OCT könnten helfen, eine individualisierte Strategie für das Behandlungsende zu finden.

REFERENZEN

1. <https://www.woche-des-sehens.de/infotehke/zahlen-und-fakten/augenkrankheiten-zahlen-fuer-deutschland/#c502>
2. Wong WL et al.: Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e106-16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
3. Rosenfeld PJ et al.: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419–1431
4. Schmidt-Erfurth U et al.: Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144–1167
5. Finger RP et al.: Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration – a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC Ophthalmol* 2020;20:294
6. Stellungnahme der DOG und des BVA. Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stand Februar 2020. https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme-AMD_02_2020.pdf (Zugriff 07.07.2021)
7. Imesch P, Sarra GM: Switching the Treatment Regime from PRN (pro re nata, as needed) to T&E (Treat and Extend) for Intravitreal Therapy with Anti-VEGF Agents in Private Practice or Small Institutions. *Klin Monbl Augenheilkd* 2018;235:39–46
8. Schmidt-Erfurth U et al.: A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2016;50:1–24
9. Jaffe GJ et al.: Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments *Trials Ophthalmology* 2019;126:252–260

10. Singer M.: Presentation at the 42nd Annual Meeting of the Macula Society; Bonita Springs, FL, USA, February 13–16, 2019
11. Maguire MG et al.: Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016;123:1751–1761
12. Jang L et al.: Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: visual acuity outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253:1211–1216
13. Guymer RH et al.: Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology*.2019;126:723-734.
14. Mitchell P et al.: Efficacy and Safety of intravitreal Aflibercept using a Treat-and-Extend regimen for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2021;41(9):1911–1920
15. Ohji M et al.: Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther* 2020; 37 (3): 1173–1187
16. Mitchell P et al.: Comparison of Treat-and-Extend Dosing Regimens and Visual Outcomes in the ARIES and ALTAIR Studies of Intravitreal Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. The 20th Congress of the European Society of Retina Specialists (EURETINA) Virtual Meeting, 2–4 October, 2020
17. ClinicalTrials.gov PULSAR. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04423718?term=NCT04423718&draw=2&rank=1>. Letzter Zugriff: 15. April 2022
18. Lukic 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
19. Trainor PG et al.: Long-term Outcome of Intravitreal Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using a „Treat-and-Extend“ Regimen. *Ophthalmol Retina* 2019;3:393–399
20. Garweg JG: Twelve-week dosing with Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1289–1295
21. Gillies M et al.: Ten-Year Treatment Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration from Two Regions. *Am J Ophthalmol* 2020;210:116–124
22. Nguyen V et al.: Outcomes of Suspending VEGF Inhibitors for Neovascular Age-Related Macular Degeneration When Lesions Have Been Inactive for 3 Months. *Ophthalmol Retina* 2019;3:623–628
23. Menke MN et al.: Functional and anatomical outcome of eyes with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab following an exit strategy regimen *Br J Ophthalmol* 2014;0:1–4
24. Arendt P et al.: Retina. Exit strategy in a Treat-and-Extend Regimen für exsudative age-related macular degeneration. *Retina* 2019;39:27–33
25. Adrean SD et al.: Recurrence Rate of Choroidal Neovascularization in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Managed with a Treat-Extend-Stop Protocol. *Ophthalmol Retina* 2018;2:225–230
26. Jaggi D et al.: Aflibercept for age-related macular degeneration: 4-year outcomes of a ‘treat-and-extend’ regimen with exit-strategy. *Br J Ophthalmol* 2022;106:246–250
27. Garweg J et al.: Twelve-week dosing with Aflibercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clinical Ophthalmology* 2019;13:1289–1295
28. Munk et al.: The impact of the vitreomacular interface (VMI) in neovascular AMD (nAMD) in a treat and extend regimen with exit strategy. *Ophthalmol Retina* 2018;2(4):288–294

Autoren

Prof. Dr. Dr. med. Daniel Barthelmes
Universitätsspital Zürich
Freiestrasse 182A
8032 Zürich
Schweiz

Prof. Dr. Dr. med. Martin Zinkernagel
Universitätsklinik für Augenheilkunde
Inselspital
Freiburgstrasse 18
3010 Bern
Schweiz

Prof. Dr. med. Martin Spitzer
UKE Uniklinikum Hamb.-Eppendorf
Augenheilkunde
Martinistr. 52
20251 Hamburg

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: © Peakstock – www.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



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).

? Durch die Einführung der Anti-VEGF-Therapie wurde die Wahrscheinlichkeit für eine Sehverschlechterung bis hin zur Erblindung bei nAMD ...

- um 10 % gesenkt.
- um 28 % gesenkt.
- gar nicht gesenkt.
- um 41 % gesenkt.
- um 88 % gesenkt.

? Wie ist das Vorliegen retinaler Flüssigkeiten zur Therapiesteuerung zu beurteilen (nach intensivem Therapiestart)?

- Liegt irgendeine Form retinaler Flüssigkeit vor, muss die Anti-VEGF-Therapie mit monatlichen Intervallen konsequent fortgesetzt werden.
- Retinale Flüssigkeiten stellen kein Kriterium zur Therapiesteuerung dar.
- IRF und SRF sind differenziert zu beurteilen; bei IRF sollte eine Weiterbehandlung erfolgen, eine geringe SRF-Menge kann bei stabilem Befund toleriert werden.
- IRF und SRF sind differenziert zu beurteilen; bei SRF sollte eine Weiterbehandlung erfolgen, eine gewisse IRF-Menge kann bei stabilem Befund toleriert werden.
- Nur bei Vorliegen von Sub-RPE-Flüssigkeit ist eine Weiterbehandlung indiziert.

? In der ALTAIR-Studie, in der bereits im ersten Behandlungsjahr Aflibercept im T&E-Konzept eingesetzt wurde, erreichte(n) ...

- etwa 60 % ein Intervall von zwölf Wochen oder länger; fast die Hälfte erreichte ein 16-wöchiges Intervall.
- kein Patient ein Intervall >12 Wochen.
- alle Patienten ein Intervall >12 Wochen.
- etwa 33 % der Patienten ein Intervall von zwölf Wochen oder länger und 20 % ein 16-wöchiges Intervall.
- kein Patient ein Intervall von 16 Wochen.

? Real-World-Daten zum Einsatz von Aflibercept im T&E-Konzept im klinischen Alltag zeigen, dass im Durchschnitt ...

- initial erzielte Visusgewinne nach dem vierten Behandlungsjahr wieder verloren waren, weil nicht ausreichend behandelt wurde.
- eine Visusstabilisierung erzielt wurde, allerdings nur bei monatlichen Injektionen.
- achtwöchige Therapieintervalle erforderlich sind, um den Visus über vier Jahre zu stabilisieren.
- Visusgewinne erzielt und bei reduzierter Injektionsfrequenz bis zu vier Jahre stabilisiert werden können (gute Balance Visusgewinn/Behandlungslast).
- Patienten bereits nach zwei Jahren wegen schlechter Balance Visusgewinn/Behandlungslast die Therapie abbrechen.

? Welches Ergebnis zeigte eine zehnjährige Real-World-Studie, in der eine Behandlung nach dem T&E-Konzept verglichen wurde mit einer Behandlung überwiegend nach dem PRN-Konzept?

- Keine Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen
- Patienten mit überwiegender PRN-Behandlung erzielten höhere Visusgewinne.
- T&E-Behandlung: Visusstabilisierung über zehn Jahre auf hohem Niveau; PRN-Behandlung: im Mittel Verlust von 15 Buchstaben
- Mit überwiegender PRN-Behandlung gewannen Patienten im Mittel zehn Buchstaben, mit T&E-Behandlung gewannen sie im Mittel 15 Buchstaben.
- PRN-Behandlung: Visusstabilisierung über zehn Jahre auf hohem Niveau; T&E-Behandlung: im Mittel Verlust von 15 Buchstaben

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Wie wirkten sich in dieser Real-World-Studie die Behandlungskonzepte auf die Therapieadhärenz aus?

- Keinerlei Unterschiede, alle Patienten blieben über zehn Jahre unter Behandlung.
- Unter dem T&E-Regime blieben Patienten deutlich länger unter Behandlung als unter dem PRN-Regime.
- Unter dem PRN-Regime blieben Patienten deutlich länger unter Behandlung als unter dem T&E-Regime.
- Unter dem PRN-Regime brachen 50 % der Patienten die Behandlung erst nach acht Jahren ab, unter T&E war dies bereits nach zwei Jahren der Fall.
- In beiden Gruppen brachen über 50 % der Patienten die Behandlung nach einem Jahr ab.

? Was ergab die „Fight Retinal Blindness!“ Beobachtungsstudie bezüglich des Therapieendes?

- Bei Beendigung nach fünfjähriger Therapie erlitt kein Patient ein Rezidiv.
- Bei Beendigung nach fünfjähriger Therapie erlitten alle Patienten ein Rezidiv.
- Nur Patienten mit einem Ausgangsvisus $<0,5$ erlitten nach Therapieende ein Rezidiv.
- Im fünften Jahr nach Therapiestopp sind fast 80 % der Patienten von einem Rezidiv betroffen.
- Schon im ersten Jahr nach Therapiestopp sind über 90 % von einem Rezidiv betroffen.

? Was sind wesentliche Vorteile des T&E-Konzeptes?

- Zielt darauf ab, Stabilität der Erkrankung zu erhalten, mit positiven Botschaften verbunden, bessere Planbarkeit, längere Intervalle, fördert Adhärenz
- Resultiert in konsequenten, fixen monatlichen Injektionen für maximale Therapie
- Ermöglicht eine rasche Identifikation von Patienten, die für eine anti-VEGF-Therapie nicht geeignet sind

- Zielt darauf ab, erst bei erneuter Krankheitsaktivität wieder zu behandeln, um so möglichst geringe Kosten zu verursachen

- Bei konsequenter Umsetzung kann nach sechs Monaten die Therapie beendet werden.

? Wie kann der „Offboarding-Prozess“ die Rezidivrate beeinflussen?

- Der „Offboarding-Prozess“ hat keinerlei Auswirkungen.
- Ein längerer „Offboarding-Prozess“ mit längeren Intervallen von Inaktivität unter Therapie vor Therapieende scheint sich positiv auf die Rezidivrate auszuwirken.
- Direkt vor Therapieende sollten erneut drei monatliche Injektionen erfolgen, um noch eine Wirkstoffakkumulation in der Netzhaut zu erreichen.
- Bei einem Therapiestopp nach einer sechsmonatigen Inaktivität ist grundsätzlich kein Rezidiv zu erwarten.
- Ein kürzerer „Offboarding-Prozess“ mit maximal zweiwöchigen Intervallen über sechs Wochen vor Therapieende scheint sich positiv auf die Rezidivrate auszuwirken.

? Welche Parameter können als Risikofaktoren für eine Rezidiventwicklung nach Beendigung der Anti-VEGF-Therapie angesehen werden?

- Keine
- Ein Ausgangsvisus von 0,8 oder höher bei Erkrankungsbeginn
- Ein zusätzlich bestehendes Glaukom
- Eine zusätzlich bestehende Katarakt
- Eine zusätzlich bestehende seröse Pigmentepithelabhebung oder vitreomakuläre Adhäsion
- Ein Ausgangsvisus unter 0,4 bei Erkrankungsbeginn