



AMD – Zehn Jahre Anti-VEGF-Therapie

Von Prof. Dr. Frank Holz, Direktor der Universitäts-Augenklinik Bonn

Die Einführung der Anti-VEGF-Therapie vor zehn Jahren stellte einen Durchbruch in der Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) dar. Damit konnte erstmals bei einem Großteil der Patienten die Sehkraft erhalten oder sogar verbessert werden, was zuvor unmöglich erschien. Allerdings hat die Anwendungserfahrung nun über viele Jahre auch unerwartete Probleme bei dieser Erfolgsgeschichte erkennbar werden lassen und neue Fragen aufgeworfen.

Zum einen sprechen nicht durchweg alle Patienten gut auf die Therapie an. Diese auf Neudeutsch als „poor“ oder „non-responder“ bezeichneten Patienten zeigen eine Visusminderung trotz anfänglicher intensiver intravitrealer Anti-VEGF-Therapie.

Des Weiteren weisen Langzeitbeobachtungen darauf hin, dass Patienten, die anfänglich gut auf die Therapie ansprechen, mit der Zeit allmählich doch an Sehkraft verlieren (Maguire 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). Was sind die Gründe hierfür?

Offensichtlich können eine Reihe unterschiedlicher Faktoren eine Rolle spielen:

- **Entwicklung von Atrophie:** In Gegenwart der feuchten AMD entwickelt sich auch die trockene Spätmanifestationsform der AMD. Dabei sterben die Sehzellen unmittelbar ab. Es bestehen sogar rezente Hinweise darauf, dass die Atrophieentwicklung durch die Anti-VEGF-Therapie möglicherweise begünstigt und beschleunigt wird. Die CATT-IVAN- und HARBOR-Studien zeigen, dass nach nur zwei Jahren Behandlung mit Anti-VEGF-Präparaten 18 bis 20 Prozent der Patienten eine Atrophie entwickeln. Nach sieben Jahren findet sich Atrophie sogar bei 98 Prozent aller Patienten (Bhiskul et al. *Am J Ophthalmol* 2015). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Atrophieentwicklung den natürlichen Verlauf der AMD-Erkrankung darstellt, das heißt, dieser Krankheitsprozess findet immer statt – unabhängig davon, ob eine feuchte Form (choroidale Neovaskularisation) auftritt beziehungsweise eine Behandlung durchgeführt wird.

Dennoch gibt es aufgrund dieser Hinweise gute Gründe, die Anti-VEGF-Therapie nicht häufiger als nötig zu verabreichen, das heißt, eine Überdosierung zu vermeiden.

- **Entwicklung von Fibrose:** Im Verlauf tritt bei vielen Patienten eine Fibrose auf, das heißt, das funktionale Nervengewebe der makulären Netzhaut wird teilweise durch Bindegewebe ersetzt und an diesen Stellen ist keine Sehfunktion mehr gegeben.

- Aufgrund der relativ kurzen Wirkdauer der Präparate sind in der Regel sehr häufige Behandlungen über eine lange Zeit, gegebenenfalls sogar lebenslanglich erforderlich. Damit geht die Gefahr der Unterdosierung einher, das heißt der Applikation von zu wenig Injektionen. Gerade bei älteren Patienten kann die Compliance vermindert sein, beispielsweise durch praktische Faktoren wie das Zurverfügungstellen von Angehörigen oder Freunden, die den regelmäßigen Transport zu den jeweiligen Praxen oder Kliniken durchführen.

Bei den ursprünglichen Zulassungsstudien wurden die Medikamente monatlich verabreicht. Es hat sich mittlerweile gezeigt, dass ein Großteil der Patienten weniger Behandlungen benötigt. Die Individualisierung der Therapie macht aber dennoch häufige Monitoring-Besuche erforderlich, bei denen beurteilt werden muss, ob eine Wiederbehandlung erforderlich ist. Hierbei konkurrieren im Moment zwei bedarfsgesteuerte Therapiemodi, entweder „PRN“ (pro re nata) oder „Treat and Extend“ (TE). Bei PRN werden die Patienten immer monatlich untersucht und nur behandelt, wenn sich neuerliche Krankheitsaktivität zeigt. Hingegen wird bei „Treat and Extend“ bei Vorstellung des Patienten immer behandelt, allerdings wird in Abwesenheit von Krankheitsaktivitätszeichen der Wiedereinbestellungstermin jeweils um zwei Wochen nach hinten bis maximal drei Monate verschoben. Mittlerweile weisen mehrere Studien darauf hin, dass hierdurch die Patienten und die Gesundheitssysteme erheblich entlastet werden aufgrund weniger Wiedervorstellungen der Patienten, aber gleichzeitig ähnlich gute Behandlungsergebnisse erzielt werden. Während das „Treat and Extend“-Schema von den Augenärzten mehrheitlich in den USA und Australien angewandt wird, ist es in Europa noch weniger üblich, wie eine rezente Auswertung der PRT-Studie zeigt (ASRS Preferences and Trends Survey 2015): Während TE von 66,2 Prozent der Augenärzte in den USA angewandt wird, sind es in Europa lediglich 30,4 Prozent.

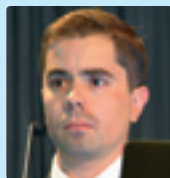
In der Therapie der trockenen Spätform der AMD, der geografischen Atrophie, gibt es bis heute keinen Durchbruch. Sollte dies so bleiben, wird bereits im Jahr 2020 diese Manifestationsform der AMD die häufigste Erblindungsursache in allen Industrienationen **FORTSETZUNG >**

Die Anti-VEGF-Versorgungssituation bei nAMD



Prof. Dr. Robert P. Finger, OA an der Universitätsaugenklinik Bonn versuchte bei der DOG einen Vergleich europäischer Versorgungsrealitäten mit Anti-VEGF-Therapie bei nAMD, der bei einer noch sehr unvollständigen Datenlage deutliche Unterschiede in der Zahl der Behandlungen pro Fall und der erzielten Resultate zeigt. Sicher ist: Je besser der Ausgangsvisus ist, desto besser kann das Behandlungsergebnis sein und je schneller die Patienten behandelt werden, desto größer ist der Visusgewinn. Je besser der Visus nach dem Upload ist, desto länger können die Patienten den Visus unter Therapie behalten.

Daniel Barthelmes, MD, PhD, FEBO, Leiter der Netzhautabteilung an der Universitätsaugenklinik Zürich, wies darauf hin, dass in der Schweiz sowohl Präparat als auch Injektionsfrequenz relativ frei gestaltet werden können. Ranibizumab und Aflibercept werden von der Versicherung getragen. Die Zunahme der Behandlungen wird in der Klinik durch neue Räumlichkeiten und Sprechstunden, vor allem aber in der Anpassung der Therapie-schemata kompensiert. Die Beobachtung zeigt, dass durch Wechsel von PRN auf Treat and Extend der Visusverlust über die Jahre doch deutlich abnimmt. „Wir haben gelernt, Patienten früher und auch intensiver zu behandeln. Eingeführt haben wir standardisierte Abläufe und die Routinekontrolle des zweiten Auges.“



Univ.-Prof. Dr. Ursula Schmidt-Erfurth, Augenklinikvorstand im Wiener AKH versucht den Behandlungsaufwand zu reduzieren und stellt mit ihrer „Vienna Strategy“

drei Fragen bei Beginn einer Behandlung: Wie gut wird das Auge, wenn wir es behandeln? Wie viele Behandlungen werden nötig sein? Wie ist das Risiko für das andere Auge? Eine Imaging-Analyse mit etwa 80-prozentiger Vorhersagekraft soll diese Fragen beantworten. „Indem wir die Big-Data-Analyse in Wien bei unseren Patienten machen, wissen wir, wie der prognostische Wert ist, wir können unsere Ressourcen richtig verteilen, den richtigen Patienten die richtige Behandlung zur richtigen Zeit geben. Das, was wir letztlich machen, ist Treat and Extend, basierend auf einer Voraussage und nicht auf trial and error.“



„Neuere Therapieansätze zielen vor allem darauf ab, weniger häufig behandeln zu müssen.“

überhaupt sein. Dabei spielt auch die demografische Entwicklung aufgrund der Altersabhängigkeit eine wesentliche Rolle. 2020 werden 22 Prozent aller Menschen über 90 Jahre von einer geografischen Atrophie betroffen sein.

Die Suche nach Therapieansätzen für die geografische Atrophie umfasst mittlerweile viele molekulare Angriffspunkte, basierend auf einem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Biologie. Dabei gibt es allerdings auch Rückschläge: Zuletzt konnte kein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden für Emixustat, eine oral verabreichte Therapie, welche die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Atrophie durch eine Hemmung des Sehzyklus verlangsamen sollte.

Hoffnungsträger ist gegenwärtig Lampalizumab, ein Antifaktor-D-Antikörper, der in zwei parallelen Phase-III-Studien untersucht wird, nachdem es bei Patienten mit geografischer Atrophie in einer Phase-II-Studie ein positives Ergebnis zeigte. Dieses Präparat wird wie auch die VEGF-Präparate intravitreal, repetitiv alle vier oder sechs Wochen appliziert. Im Gegensatz zur Anti-VEGF-Therapie ist hier zunächst das Therapieziel die Verlangsamung eines Fortschreitens der Erkrankung und nicht die Verbesserung der Sehkraft. Sollte es wirksam sein, wäre auch potenziell eine Anwendung – nach entsprechender Prüfung in der Prophylaxe – denkbar, dem „heiligen Gral“ der AMD-Behandlung.

Neue Therapieansätze bei der neovaskulären AMD zielen vor allem darauf ab, weniger häufig behandeln zu müssen, als auf bessere Visusresultate zu erzielen, unter anderem durch Verhinderung der Fibroseentwicklung. So gab es für das Antikörperfragment Brolucizumab in einer frühen Studie Hinweise auf eine längere Wirksamkeit. Dieses Präparat wird gerade im Rahmen der Hawk-und-Harrier-Studie bei Patienten mit neovaskulärer AMD getestet (Holz et al.: Single-Chain Antibody Fragment VEGF

Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology* 123:1080-1089; 2016).

Des Weiteren wird ein Hemmstoff für PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) untersucht (Fovista). Dieser wird in Kombination mit einem Anti-VEGF-Präparat appliziert. Erste Ergebnisse weisen auf bessere Funktionsergebnisse gegenüber der Monotherapie hin. Schließlich werden auch Kombinationstherapien mit monokularen Konstrukten bereits am Menschen untersucht, bei denen an einem antikörperähnlichen Molekül zwei unterschiedliche Bindungsstellen angebracht sind, welche selektiv zwei verschiedene Zielmoleküle „unschädlich“ machen können.

Weitere Entwicklungen finden sich in Ansätzen zur antiangiogenen okulären Gentherapie. In einer frühen Studienphase wurden bereits Patienten so behandelt, mit dem Ziel, eine permanente VEGF-Inhibition ohne zu wiederholende Injektionen zu erreichen. Allerdings könnte die dauerhafte VEGF-Suppression ein Problem dahingehend darstellen, dass eine Atrophieentwicklung begünstigt wird. Erste Studien werden auch mit Stammzellen durchgeführt. Allerdings steht auch hier noch ein Wirksamkeitsnachweis aus.

Aus dem Bereich der digitalen Medizin finden sich bereits heute viele Angebote, die den Patienten ein Selbstmonitoring ermöglichen sollen sowohl zur Früherkennung der Erkrankung als auch zu regelmäßigen Untersuchungen unter Anti-VEGF-Therapie. Damit sollen letztlich Arztbesuche eingespart und die Patienten wie auch das Gesundheitssystem entlastet werden. Diese Tests sind zum Teil Smartphone- oder iPad-basiert oder es handelt sich um eigene Untersuchungsinstrumente, die zu Hause von den Patienten angewandt werden können. ▶