

Interview mit Prof. Dr. med. Justus Garweg, Bern

«IN DER REGEL IST DAS ANSPRECHEN NACH DER ERSTEN SPRITZE SO GUT, DASS DIE PATIENTEN DER WEITEREN THERAPIE SEHR OFFEN GEGENÜBERSTEHEN»



Neben der guten klinischen Wirksamkeit der anti-VEGF-Therapie mit Lucentis® spielen auch die mit der wAMD verbundenen emotionalen Aspekte und, wie diese in die Betreuung der Patienten einfließen, eine wichtige Rolle. Hierüber sprachen wir mit Prof. Dr. med. Justus Garweg, Bern.

Prof. Dr. med. Justus Garweg
FMH Ophthalmologie, spez.
Ophthalmochirurgie, Lindenhofspital, Bern

Wie nehmen Ihre Patienten und deren Angehörige die Diagnose wAMD auf?

Prof. Garweg: Patienten, die uns mit der Verdachtsdiagnose einer feuchten Makuladegeneration zugewiesen werden, sind in der Regel bereits über die erforderliche Therapie informiert. Meist ist die Angst vor einer Spritze ins Auge gross, die Erleichterung nach der Injektion aber noch deutlich grösser, weil sich schon nach der ersten Behandlung die Angst relativiert und die Hoffnung auf eine Besserung wächst. Viele Patienten haben bereits bei ihren Eltern miterlebt, dass die feuchte Makuladegeneration zur Erblindung führen kann. Diese Angst muss nicht nur bei der ersten Visite, sondern auch bei den Folgebesuchen regelmässig angesprochen werden. Immer wieder versichern wir unseren Patienten, dass heutzutage bei ausreichender Therapietreue

nicht nur die Erblindung verhindert werden kann, sondern in mehr als einem Drittel der Fälle auch eine gute Sehschärfe über bis zu einem Jahrzehnt erhalten bleibt. In weniger als der Hälfte der Fälle lässt es sich jedoch erreichen, dass Lesen ohne vergrössernde Sehhilfe oder Autofahren auf die Dauer möglich ist.

Wie schätzen Sie die Bedeutung der emotionalen Betreuung bei diesen Patienten ein?

Mit der Diagnosestellung ist eine Begleitung der oft emotional stark belasteten Patienten sehr wichtig. Dazu gehört auch die Kenntnis der Gesamtsituation des Patienten. So müssen die Patienten häufig nicht nur mit der neu diagnostizierten Makuladegeneration zurechtkommen, sondern auch andere Krankheiten wie Diabetes oder Malignome bei sich oder ihren Partnern managen. Daher ist

es wichtig, durch ein enges Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient ein stabiles Therapieumfeld aufzubauen. Deshalb achten wir darauf, dass die Patienten eine feste Ansprechperson im Ärzteteam haben, die die Probleme des Einzelnen kennt und die Therapie der AMD gemeinsam mit dem Patienten auf dessen individuelle Bedürfnisse abstimmen kann.

Wie beurteilen Sie die Wirksamkeit eines anti-VEGF-Medikaments bei wAMD?

Die Wirkung von anti-VEGF-Medikamenten auf die pathologischen Veränderungen des Auges bei der wAMD ist aussergewöhnlich gut, der funktionelle Gewinn hängt jedoch erheblich von einer frühen Diagnose und raschen Therapie ab. Deshalb werden die an uns überwiesenen Patienten spätestens innerhalb von 2 Wochen diagnostiziert und einer Therapie zuge-

führt. In der Regel ist das Ansprechen (ausser bei submakulären Blutungen) nach der ersten Spritze so gut, dass die Patienten der weiteren Therapie trotz anfänglicher Bedenken und hoher Behandlungskosten sehr offen gegenüberstehen und die Therapieempfehlungen meist sehr genau befolgen.

Welche Rolle spielt ein schneller Wirkungseintritt? Wie können Patienten zur weiteren Therapie motiviert werden, auch wenn sie zunächst keine Verbesserung wahrnehmen?

Eine frühe Diagnostik und Behandlung ist entscheidend dafür, dass sich der Visus relevant verbessern kann und der Patient somit auch einen Therapieerfolg wahrnimmt. In Fällen, in denen nach einer Injektion zunächst kein offensichtlicher Therapieerfolg eintritt, können die Patienten Sicherheit gewinnen, wenn der Arzt ihnen ein per OCT^d nachgewiesenes Ansprechen als Prädiktor für einen noch folgenden funktionellen Benefit zeigt. Oft ist den Patienten nicht bewusst, dass das primäre Ziel der Therapie darin besteht, eine weitere Visusverschlechterung aufzuhalten, selbst wenn der erhoffte Visusgewinn nicht in allen Fällen realisiert werden kann.

Können Sie von besonders bemerkenswerten Erfolgsgeschichten aus Ihrer klinischen Praxis berichten?

In den Jahren 2006 bis 2008 haben wir über 130 Patienten wegen feuchter Makuladegeneration neu mit Lucentis® behandelt, von denen fast die Hälfte heute noch therapiert wird. Im Vergleich zu den in der Literatur publizierten Daten ist die Therapieadhärenz unserer Patienten bemerkenswert hoch, was sicherlich an der persönlichen Arzt-Patienten-Beziehung und der individualisierten Betreuung liegt. Ein Drittel der seit damals kontinuierlich behandelten Patienten erreicht aktuell immer noch eine Sehschärfe, die Autofahren und Lesen erlaubt, was vor 10 Jahren niemand für möglich gehalten hätte. Dies möchte ich nachfolgend am Beispiel von zwei Fällen dokumentieren.

Die erste Patientin erlitt mit 67 Jahren – 10 Jahre vor den ersten anti-VEGF-Therapien – einen schweren Sehverlust auf ihrem bis dahin besseren Auge, mit der Folge einer weitgehenden Erblindung aufgrund einer ausgedehnten mehrzeitigen Makulablutung mit Durchbruch in den Glaskörper. Es wurde operiert, eine monströse Neovaskularisation entfernt, aber der Vi-

sus erholte sich erwartungsgemäss nicht. Das andere Auge entwickelte 12 Jahre später, im Jahr 2007 eine relativ therapierfraktäre wAMD, die seither fast monatlich mit Spritzen behandelt werden musste. Der korrigierte Visus vor 10 Jahren lag bei 0,6 (≈ 75 ETDRS-Buchstaben). Aktuell – nach 98 intravitrealen Injektionen – wird immer noch ein Visus von 0,5 bis 0,6 (≈ 70 bis 75 ETDRS-Buchstaben) auf dem einzigen funktionsfähigen Auge der Patientin erreicht (Abb. 1). Allerdings kann die inzwischen 89-jährige Patientin trotz des recht guten Fernvisus nur mit einer vergrössernden Sehhilfe lesen.

Eine andere Patientin wurde an uns überwiesen mit akutem Visusverlust auf

ihrem linken Auge infolge einer submakulären Blutung bei feuchter Makuladegeneration. Nach 6 Monaten zeigte sich auch auf dem damals besseren rechten Auge eine feuchte Makuladegeneration, die eine intravitreale Therapie mit Lucentis® erforderte. Das primär bessere Auge hatte bei Diagnosestellung einen Visus von 0,6 (≈ 75 ETDRS-Buchstaben) das schlechtere Auge einen Visus, der Fingerzählen bis in 30 cm Entfernung ermöglichte. Die Patientin bat nach 1,5-jähriger Behandlung des besseren Auges um eine Therapieunterbrechung. Diesem Wunsch wurde nach dem damaligen Kenntnisstand bei trockener Makulasituation stattgegeben. Das andere Auge hatte sich zwischenzeitlich auf

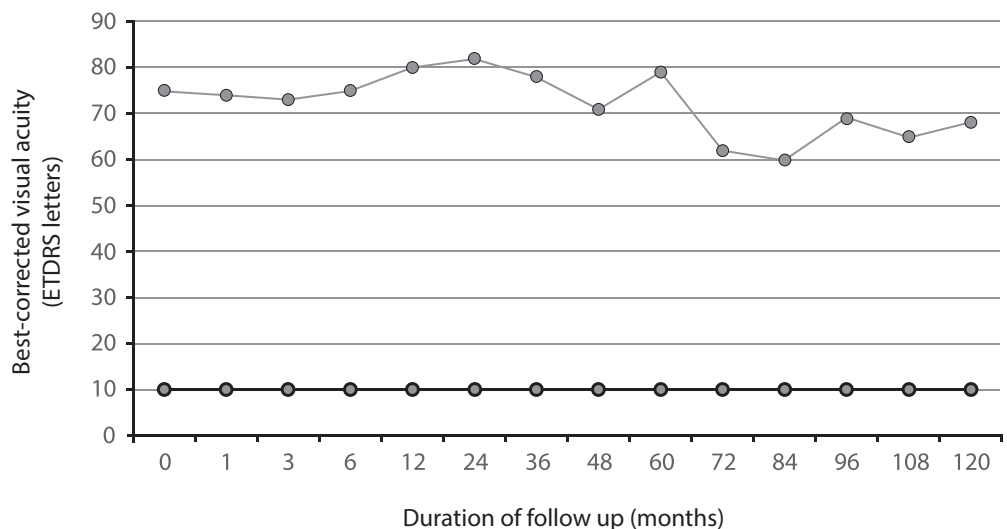


Abb. 1 Bestkorrigierte Sehschärfe auf dem einzigen funktionsfähigen Auge einer Patientin. Durch kontinuierliche Behandlung mit Lucentis® konnte der Visus über 10 Jahre stabilisiert werden.

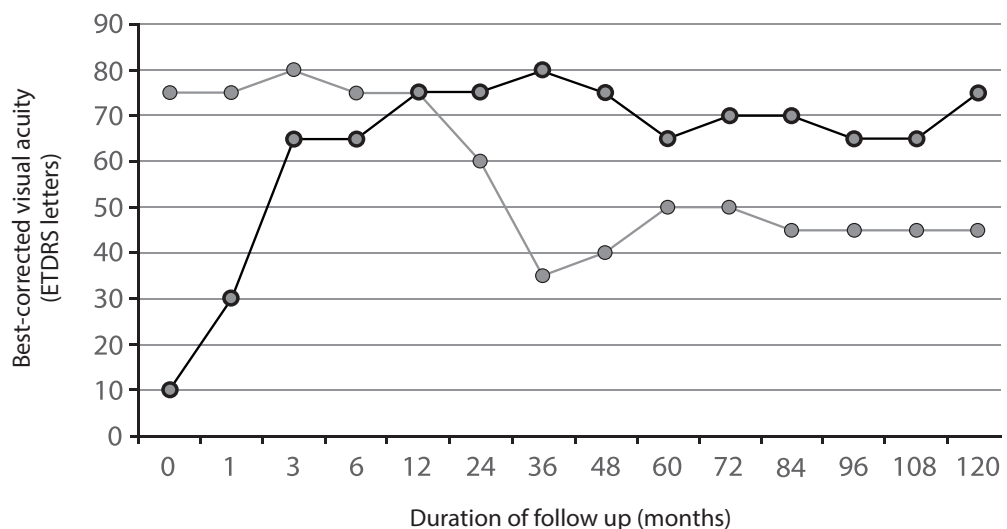


Abb. 2 Durch die kontinuierliche Behandlung mit Lucentis® konnte bei dem einen Auge eine Verbesserung und anschließende Stabilisierung der Sehschärfe über 10 Jahre erreicht werden (schwarze Linie). Bei dem zweiten Auge verschlechterte sich der Visus nach einer Therapieunterbrechung in Monat 18 (graue Linie).

einen Visus von 0,6 (≈ 75 ETDRS-Buchstaben) erholt, obwohl sich die Makula nie ganz stabilisierte, sodass eine weitere kontinuierliche Therapie erforderlich war. Nach 56 intravitrealen Injektionen liegt der Visus auf diesem Auge heute noch bei 0,5 (≈ 70 ETDRS-Buchstaben). Demgegenüber fiel der Visus auf dem anderen Auge nach Reaktivierung der choroidalen Neovaskularisation auf 0,2 (≈ 50 ETDRS-Buchstaben) ab und hat sich – trotz Wiederaufnahme der Behandlung – auch nach insgesamt 29 intravitrealen Injektionen nie wieder über einen Wert von 0,2–0,3 (≈ 50–60 ETDRS-Buchstaben) erholt (Abb. 2).

Wie haben diese Erfahrungen Ihre Medikamentenwahl beeinflusst?

Bis Ende 2012 war Lucentis® das einzige zugelassene Medikament zur Therapie der feuchten Makuladegeneration. Deshalb wurden alle wAMD-Patienten damit behandelt. Nach der Zulassung von Aflibercept wurden viele Patienten darauf umgestellt, in der Hoffnung, so die Anzahl der Injektionen reduzieren zu können, obwohl in der Mehrzahl der Fälle das Ansprechen auf Lucentis® sehr gut war. Heute sind wir froh, zwei therapeutische Alternativen zu haben. So können wir Patienten, die auf das eine Medikament

weniger ansprechen, auf das andere umstellen. Der Grossteil der Patienten spricht jedoch auf beide Therapien gleich gut an, erreicht also den gleichen Visusgewinn bei ähnlicher Zahl an Injektionen pro Jahr. Bisher konnten wir keine klaren Kriterien ermitteln, die für das eine oder andere Medikament sprechen. In der Praxis wechseln wir die Therapie, wenn die Behandlungsintervalle nicht auf mindestens 8 Wochen zwischen zwei intravitrealen Injektionen ausgedehnt werden können.

Wir danken Herrn Prof. Garweg für das Gespräch.

Feuchte Makuladegeneration

BENEFIT FÜR PATIENTEN DURCH ANTI-VEGF-THERAPIE MIT RANIBIZUMAB

Patienten mit feuchter altersbezogener Makuladegeneration (wAMD) werden standardmässig mit einem VEGF-Inhibitor^a wie Ranibizumab (Lucentis®) behandelt. Eine Interimsanalyse der Phase-IV-Studie RIVAL zeigt, dass wAMD-Patienten von Ranibizumab und Aflibercept in Bezug auf die Visus- und Injektionsergebnisse in gleichem Masse profitieren, wenn beide Therapien im Treat-and-Extend-Regime angewendet werden.^{1,2} Real-World-Daten bestätigen die gute Wirksamkeit von Lucentis® auch unter Praxisbedingungen.³⁻⁶

Viele Patienten, denen die Diagnose einer feuchten bzw. neovaskulären altersbezogenen Makuladegeneration gestellt wird, haben grosse Angst davor, dass ihre Sehschärfe erheblich gemindert wird oder sie sogar erblinden. Durch intravitreale Injektionen von Ranibizumab (Lucentis®) – das erste zugelassene, gegen den Wachstumsfaktor VEGF gerichtete Antikörperfragment – kann der fortschreitenden Verschlechterung der Sehschärfe jedoch, wie die Anwenderdaten von Lucentis® über nun mehr als zehn Jahre zeigen, effektiv entgegengewirkt werden.⁷ Dies zeigen Interimsdaten der klinischen Studie RIVAL^{1,2} ebenso wie die Ergebnisse verschiedener Beobachtungsstudien³⁻⁶.

Gute Wirksamkeit von Lucentis® unter klinischen Studienbedingungen und im Real-World-Setting

In der Phase-IV-Studie RIVAL wurden Lucentis® und Aflibercept, das zweite, in

der Schweiz zur Therapie der feuchten altersbezogenen Makuladegeneration zugelassene anti-VEGF-Präparat, in einem T&E-Regime^b direkt miteinander verglichen.^{1,2} Eine Interimsanalyse der Daten von 278 wAMD-Patienten ergab, dass die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) innerhalb von 12 Monaten unter Lucentis® um 6,9 Buchstaben und unter Aflibercept um 5,1 Buchstaben verbessert wurde – ein numerischer, aber nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Ranibizumab ($p=0,063$; Abb. 3).^{1,2} Gleichzeitig wurde den Patienten beider Behandlungsgruppen die identische Anzahl von Injektionen (jeweils 9,7 im Median) verabreicht.^{1,2} Unter den Bedingungen einer kontrollierten klinischen Studie und bei Anwendung

des T&E-Regimes weist Lucentis® demnach im Direktvergleich eine mindestens ebenso gute Wirksamkeit bei gleicher Anzahl von Injektionen auf wie Aflibercept.^{1,2} Auch unter den Bedingungen des klinischen Alltags konnte Lucentis® seine gute

Auch unter den Bedingungen des klinischen Alltags konnte Lucentis® seine gute Wirksamkeit unter Beweis stellen.

Wirksamkeit unter Beweis stellen. So wurde in einer Beobachtungsstudie an insgesamt 394 Augen von 372 wAMD-Patienten des Fight Retinal Blindness! (FRB!) Registers in Australien die mittlere Sehschärfe nach 12 Monaten unter Lucentis® von 58,6 auf 62,3 Buchstaben verbessert (vs. von 58,9 auf 63,1 Buchstaben unter Aflibercept; $p=0,26$ nach Adjustierung).³ Eine retrospektive Analyse der Daten von wAMD-Patienten ergab, dass sich unter Lucentis® innerhalb von 6 Monaten die maximale

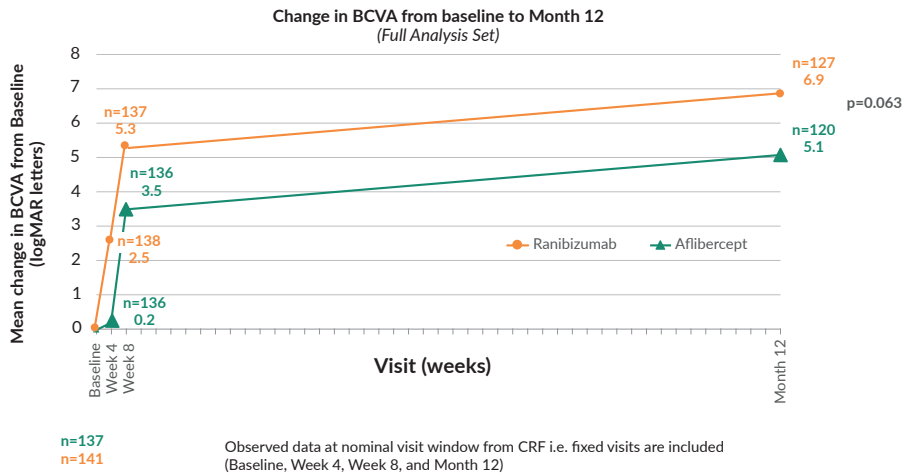


Abb. 3 Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) bei wAMD-Patienten nach 12-monatiger Therapie mit Lucentis® bzw. Aflibercept.¹

Höhe einer gegebenenfalls vorhandenen retinalen Pigmentepithelabhebung (RPE-D^c-Höhe) von 230,0 auf 134,2 µm, der maximale RPED-Durchmesser von 1734,6 auf 1194,1 µm und die BCVA von 63,1 auf 68,4 Buchstaben verbesserte.⁴ Ein ähnlicher Benefit wurde auch unter Aflibercept erreicht, wobei die Anzahl der Injektionen bei beiden Therapien vergleichbar war (4,7 vs. 4,9; p=0,862). In einer weiteren retro-

spektiven Analyse konnte nach 12-monatiger anti-VEGF-Therapie ebenfalls kein klinischer Unterschied zwischen Lucentis® und Aflibercept bei der mittleren Injektionszahl festgestellt werden (4,9 bzw. 5,2).⁵ Langzeitdaten aus dem FRB!-Outcome-Register zeigen, dass sich unter einer anti-VEGF-Therapie die Sehschärfe von einem mittleren Basiswert von 55,1 Buchstaben nach 6 Monaten auf 61,4 Buchstaben ver-

besserte. Nach einem Follow-up von 7 Jahren lag die zuletzt gemessene mittlere Sehschärfe bei 58,3 Buchstaben, was einer Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert von 3,2 Buchstaben entspricht.⁶

Referenzen

- Menghini M. Ranibizumab T&E vs. Aflibercept T&E: Interim Analyse der RIVAL Studie. Presented at the 2th SAoO-Congress 2018, 28. Februar 2018, Luzern, Schweiz. Vortrag.
- Gillies MC et al. Comparison of ranibizumab and aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration treated following a "Treat and Extend" protocol: efficacy variables from the 12-month interim analysis of the RIVAL study. Presented at the 17th EURETINA Congress, 9 September 2017; Barcelona, Spain.
- Gillies MC et al. Twelve-Month Outcomes of Ranibizumab vs. Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2016; 123(12): 2545–53.
- Vaze A et al. Ranibizumab and Aflibercept for the Treatment of Pigment Epithelial Detachment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Retina (Philadelphia, Pa.)*. 2017; Epub ahead of print.
- Ferreira A et al. Treatment Frequency and Dosing Interval of Ranibizumab and Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in the USA. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0133968.
- Gillies MC et al. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2015; 122(9): 1837–45.
- Fachinformation Lucentis® (Stand März 2017); www.swissmedinfo.ch.

- a VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
b T&E-Regime: Treat-and-Extend-Regime
c RPED: Retinal Pigment Epithelial Detachment
d OCT: Optical Coherence Tomography

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch.

Kurzfachinformation

Z: Intraokuläre Injektionslösung, Ranibizumab 10 mg/ml; Hilfsstoffe: α,α-trehalosum dihydricum, Histidinum, Histidinum hydrochloricum monohydricum, Polysorbatum 20, Aqua ad iniect. **I:** Behandlung 1) der exsudativen (feuchten) altersbezogenen Makuladegeneration (feuchte AMD), 2) einer aktiven, den Visus beeinträchtigende choroidalen Neovaskularisation (CNV), 3) eines Visusverlustes durch choroidale Neovaskularisation (CNV) infolge einer pathologischen Myopie (PM), 4) eines Visusverlustes durch ein Diabetisches Makulaödem (DME), 5) eines Visusverlustes durch ein Makulaödem infolge eines retinalen Venenverschlusses (retinaler Venenastverschluss BRVO und retinaler Zentralvenenverschluss CRVO). **D:** Lucentis® wird durch eine intravitreale Injektion verabreicht. Die empfohlene Dosis beträgt 0,5 mg (0,05 ml). Der Abstand zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge darf nicht kürzer als 1 Monat sein. Behandlung mit einer Injektion monatlich beginnen bis maximaler Visus erreicht und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr vorhanden sind. Danach sollten die Abstände der Kontrolluntersuchungen und die Behandlungsintervalle vom Arzt festgelegt werden. Bei Kontrolluntersuchungen sollte die Krankheitsaktivität durch Visuskontrolle und/oder bildgebende Verfahren beurteilt werden. Behandlungsintervalle können gemäss der vorliegenden Krankheitsaktivität und des Therapieverlaufes schrittweise verlängert oder verkürzt werden. Falls aufgrund der ärztlichen Beurteilung angezeigt, kann Lucentis® auch monatlich an einem gegebenen Auge angewendet werden. Weitere Informationen: s. www.swissmedinfo.ch. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Ranibizumab oder einem der Hilfsstoffe, bei Patienten mit Infektionen im oder um das Auge oder aktiven intraokulären Entzündungen. **VM:** Bei intravitrealer Injektion kann es zu infektiösen Endophthalmitiden und Netzhautablösungen kommen, aseptische Injektionstechniken sind anzuwenden. Patienten sollten während der auf die Injektion folgenden Tage beobachtet werden, um eine Infektion frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks innerhalb 60 Minuten nach Injektion wurde beobachtet. Über langanhaltenden, erhöhten intraokulären Druck wurde berichtet. Sowohl der intraokuläre Druck als auch die Perfusion der zentralen Retinaarterie müssen nach der Injektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Potentielles Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse bei der intravitrealen Applikation von VEGF (vascular endothelial growth factor)-Inhibitoren. Möglicherweise erhöhtes Risiko bei Patienten mit einem bekannten Risiko für Schlaganfälle. Bei einigen Patienten mit den höchsten Immunoreaktivitätstern wurden Iritis und Viritis beobachtet. Falls Lucentis® am selben Tag wie eine Laserphotokoagulation gegeben werden sollte, darf die Injektion frühestens 30 Minuten nach der Laserphotokoagulation erfolgen. Nicht während Schwangerschaft und Stillzeit anwenden, es sei denn es ist klar notwendig. Bei Patientinnen, die schwanger werden möchten, sollte Lucentis® 3 Monate vorher abgesetzt werden. Weitere Informationen: s. www.swissmedinfo.ch. **IA:** Es wurden keine speziellen Interaktionsstudien durchgeführt. **UW:** Sehr häufig: Nasopharyngitis, Intraokuläre Entzündungen, Glaskörperentzündung, Glaskörperabhebung, Netzhautblutungen, Sehstörungen, Augenschmerzen, Mouches volantes, Bindehautblutung, Augenirritation, Fremdkörpergefühl im Auge, verstärkter Tränenfluss, Blepharitis, Pruritus, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen; Häufig: Influenza, Harnwegsinfektionen, Anämie, Hypersensitivitätsreaktionen, Angstzustände, Schlaganfall, Retina-Degeneration, Störungen der Retina, Retina-Abhebung, Risse der Retina, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Risse im retinalen Pigmentepithel, Sehverschlechterung, Glaskörperblutungen und -störungen, Uveitis, Iritis, Iridocyclitis, (subkapsuläre) Katarakt, posteriore Kapselsack-Trübung, Keratitis punctata, Kornea-Abrasionen, Trübungen des Kammerwassers, verschwommenes Sehen, Blutungen an der Injektionsstelle, Augenblutungen, (allergische) Konjunktivitis, Ausscheidungen am Auge, Photopsie, Photophobie, Augenbeschwerden, Schmerzen und Ödeme des Augenlids, Hyperämie der Konjunktiva, Husten, Nausea; Gelegentlich: Endophthalmitis, Hypopyon, Hyphaema, Keratopathie, Verklebung der Iris, Kornea-Einschmelzungen und -Ödeme, Streifen (Striae) der Kornea, Schmerzen und Irritationen an der Einstichstelle, Erblindung, Irritationen des Augenlids, Allergische Reaktionen (Ausschlag, Urticaria, Pruritus, Erythema). Herz, Gefässe: Arterielle thromboembolische Ereignisse wie gefässbedingte Todesfälle, nicht-fatale Myokardinfarkte, nicht-fatale ischämische Schlaganfälle und nicht-fatale hämorrhagische Schlaganfälle wurden mit der systemischen Verfügbarkeit von hochpotenten VEGF-Inhibitoren in Zusammenhang gebracht. Untersuchungen: erhöhter Augeninnendruck. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Injektionsvorgang: Endophthalmitis, rhegmatogene Netzhautablösung, Einriss der Retina und iatrogene traumatische Katarakt. Weitere Informationen: s. www.swissmedinfo.ch. **P:** Durchstechflasche mit 2,3 mg in 0,23 ml¹, Fertigspritze mit 1,65 mg in 0,165 ml¹, Verkaufskategorie: B⁺ kassenzulässig. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. März 2017 V19.