

D. Pauleikhoff¹
N. Bornfeld²
V.-P. Gabel³
F. Holz⁴
H. Roeder⁵

Konsenspapier der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte

Stellungnahme zur aktuellen Therapie der neovaskulären AMD

The Position of the Retinological Society, the German Ophthalmological Society and the Professional Association of Ophthalmologists – Comments on the Current Therapy for Neovascular AMD

Zusammenfassung

Hintergrund: Bis vor kurzem waren lediglich zwei therapeutische Optionen zur Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) verfügbar: die thermische Laserkoagulation und die photodynamische Therapie (PDT) mit Verteporfin. Dieses therapeutische Spektrum hat sich in den letzten Monaten durch die Publikation von Studienergebnissen neuer Therapieansätze erweitert. Im vorliegenden Konsenspapier soll deshalb eine Abwägung der derzeitigen publizierten Studienergebnisse für die verschiedenen Subtypen der chorioidalen Neovaskularisationen (CNV) bei der AMD vorgenommen werden. Als neue therapeutische Optionen bei der Behandlung der neovaskulären AMD stehen Triamcinolon eventuell auch in Kombination mit einer PDT, Anecortave Acetat, Pegaptanib und Ranibizumab zur Verfügung. Die sich aus diesen Therapieansätzen ergebenden neuen Therapieoptionen sollen in diesem Konsenspapier dargestellt werden. **Empfehlung:** Für extrafoveolare rein klassische CNVs ist eine thermische Laserkoagulation zu empfehlen. Für subfoveale Läsionen (juxta- und subfoveolar) einer vorwiegend klassischen CNV oder kleinen (≤ 4 MPS-Papillenflächen) okkulten CNV bei eindeutiger Progression ist die PDT mit Verteporfin die beste therapeutische Option. Für subfoveale Läsionen einer minimal klassischen CNV kann die Behandlung mit PDT oder Pegaptanib durchgeführt werden, auch wenn bei beiden Verfahren gewisse Unsicherheiten bei der statistischen Auswertung der Studien bestehen. Alle Behandlungen sollten innerhalb einer Woche nach den Fluoreszein-Angiographien erfolgen, die die genannte Behandlungsindikation haben. Bei Nachuntersuchungen sollte zur Prüfung und Dokumentation der weiteren Behandlungsstrate-

Abstract

Background: Until recently, only two options were available for the treatment of choroidal neovascularization (CNV) due to age-related macular degeneration (AMD): laser photocoagulation and photodynamic therapy (PDT) with verteporfin. However, potential new treatments for CNV are under development, and data from phase III clinical trials are now available. Referring to these data, expert guidance is required to supply ophthalmologists with expertise in the management of AMD to select and use the most appropriate therapies in the treatment of neovascular AMD. **Methods:** The therapeutic modalities discussed include thermal laser photocoagulation, PDT with verteporfin, triamcinolone acetonide and the possible combination with PDT, anecortave acetate, pegaptanib sodium and ranibizumab. After a short description of the treatment principles, a summary of the discussion of all relevant study results of the different treatment options with respect to the different subtypes of neovascular AMD is presented. These discussions resulted in an „up-to-date“ recommendation of therapeutic strategies in neovascular AMD. **Results:** For subfoveal lesions with predominantly classic CNV, or with occult with non-classic CNV and a lesion size ≤ 4 macular photocoagulation study (MPS) disc areas (DA), PDT with verteporfin is recommended; for subfoveal lesions with minimally classic CNV, treatment with PDT or pegaptanib sodium is possible, even if there are some problems with the statistics in the studies with both treatment modalities. PDT with verteporfin should be considered for juxtafoveal lesions that are so close to the fovea that laser photocoagulation would almost certainly extend under the center of the foveal avascular zone, and for all other juxtafoveal lesions and for extrafoveal le-

Institutsangaben

- ¹ Augenabteilung des St. Franziskus Krankenhauses, Münster
² Universitäts-Augenklinik Essen
³ Universitäts-Augenklinik Regensburg
⁴ Universitäts-Augenklinik Bonn
⁵ Universitäts-Augenklinik Kiel

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Pauleikhoff · Augenabteilung des St. Franziskus Krankenhauses · Hohenzollernring 74 · 48145 Münster · E-mail: kpl-auge@muenster.de

Bibliografie

Klin Monatsbl Augenheilkd 2005; 222: 381 – 388 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-858225
ISSN 0023-2165

gie der Visus und Fundusbefund festgestellt werden sowie alle 3 Monate eine erneute Fluoreszein-Angiographie erfolgen. **Schlussbemerkung:** Die Empfehlungen basieren auf den derzeit verfügbaren Ergebnissen klinischer Studien zur Laser- und Pharmakotherapie der neovaskulären AMD. Weitere Aktualisierungen dieser Empfehlungen sind vorgesehen.

Schlüsselwörter

Altersabhängige Makuladegeneration · photodynamische Therapie · antiangiogenetische Therapie

sions laser photocoagulation is suggested. Therapy should be performed not later than one week after the initial fluorescein angiogram upon which the clinical decision for treatment is based. At each follow-up best-corrected visual acuity and a fundus examination should be performed as well as a fluorescein angiography every three months. **Conclusions:** These recommendations provide good clinical guidance for the choice and use of laser and pharmacotherapies for the management of CNV due to AMD. Revisions of the recommendations will be required as new data become available.

Key words

Age-related macular degeneration · photodynamic therapy · antiangiogenetic therapy

Einleitung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Strategien bei der Behandlung der exsudativen AMD eingeführt. Diese wurden in einer Vielzahl von Studien, die eine unterschiedliche qualitative Aussage ergaben, geprüft. Da die Spektren der untersuchten AMD-Subtypen sich teilweise überschneiden und die Qualität der Datenerhebung recht unterschiedlich ist, wird durch die Datenfülle eine möglichst objektive Einschätzung der Frage „Was soll ich in welcher Situation bei mehreren möglichen Therapien dem Patienten empfehlen“ für den Einzelnen immer schwerer. Ziel dieser Stellungnahme ist es daher, eine Übersicht über die zurzeit verfügbaren therapeutischen Optionen zu geben und die gewonnenen Studiendaten zusammenzufassen. Diese Daten werden zudem miteinander verglichen, um hierdurch eine spezifische Empfehlung zur therapeutischen Strategie bei den einzelnen Untertypen der neovaskulären AMD zu geben. Eine ständige Aktualisierung dieser Empfehlungen ist vorgesehen. Aufwändige chirurgische Therapieansätze, wie z. B. die Makulatranslokation, sind nicht Gegenstand dieser Stellungnahme; sie können aber in Einzelfällen unter Abwägung der alternativen Möglichkeiten indiziert sein.

Behandlungsprinzipien der unterschiedlichen Therapieoptionen

Photodynamische Therapie mit Verteporfin (Visudyne®)

Die photodynamische Therapie mit Verteporfin (Visudyne®, Novartis) wurde bei verschiedenen Subtypen der exsudativen AMD in mehreren prospektiven Studien eingehend untersucht (Ergebnisse der Studien in den Tab. 1–3) [1–6]. Das Prinzip der PDT besteht in einer gezielten Inaktivierung und rascheren Vernarbung der CNV, wobei nicht nur die weitere Ausdehnung der Gefäßmembran, sondern auch der Austritt von seröser Flüssigkeit in das umgebende Gewebe gestoppt werden soll. Das Therapieverfahren erfolgt in zwei Stufen und ist eine Kombination aus der Anwendung eines photosensibilisierenden, lichtaktivierbaren Farbstoffs und seiner Aktivierung durch Laserlicht: Der lichtempfindliche Farbstoff Verteporfin wird intravenös injiziert. Nach 15 Minuten wird der Farbstoff für 83 Sekunden mit einem nicht thermisch wirksamen Laser (Lichtdosis 50 J/cm²) im Auge aktiviert, dessen Spotgröße der Größe der zentralen CNV entspricht. Die aktivierte Substanz löst biochemische Prozesse zur

Schädigung der endothelialen Auskleidung der CNV aus. Hierdurch kommt es in den folgenden Tagen zu einer Photothrombose und zu einem Verschluss der CNV. Typischerweise kommt es in den folgenden Monaten zu erneuten Gefäßneubildungen in das ursprüngliche Kapillarnetz und zur Rekanalisation der CNV, weshalb eine mehrfache Behandlung in der Regel notwendig ist. Vorteil der Methode ist es, dass die darüber liegende Netzhaut nicht mitgeschädigt wird und daher auch bei subfovealer Lage eine mehrfache Behandlung möglich ist. Der Erfolg einer PDT-Behandlung wird deshalb nach etwa drei Monaten durch eine fluoreszenzangiographische Verlaufskontrolle beurteilt. Wenn sich dabei eine fortbestehende oder erneute Anfärbung einer CNV zeigt, kann die PDT erneut durchgeführt werden. Die PDT stellt im Vergleich mit alternativen Behandlungsverfahren (s. u.) das komplikationsärmste Verfahren dar und ist zudem das Verfahren, mit dem am längsten Erfahrungen in klinischen Studien und im klinischen Alltag gewonnen wurden.

Triamcinolon als Monotherapie

Kortikosteroide wie z. B. das länger wirkende, kristalline Triamcinolon haben einen direkten und indirekten Einfluss auf die Angiogenese, auf die Permeabilität von Blutgefäßen und auf entzündliche Reaktionen. Allerdings ist bei Triamcinolon der antiangiogenetische Effekt im Verhältnis zur antientzündlichen Wirkung sehr gering. Diese antientzündliche Wirkung des Triamcinalons wird durch die Inhibition der Wanderung und der Aktivierung von entzündlichen Zellen sowie durch die Verhinderung der Aktivierung von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandinen und Leukotrienen vermittelt.

In Fallserien mit unterschiedlichen Subtypen der neovaskulären AMD wurde ein positiver Einfluss durch die intravitreale Injektion von Triamcinolon auf den weiteren Visusverlauf vermutet, der aber in einer prospektiven randomisierten Studie für vorwiegend klassische CNV (75 Pat. 4 mg Triamcinolon versus 76 Pat. Placebo, kein Visusunterschied nach 12 Monaten [8]) nicht bestätigt werden konnte [7–9]. Da bei der nicht nachgewiesenen Effektivität durch die intravitreale Injektion von Triamcinolon Nebenwirkungen wie Tensionanstieg, Katarakt-Progression und Endophthalmitisrisiko bestehen, erscheint eine Monotherapie mit Triamcinolon zur Behandlung einer neovaskulären AMD nicht sinnvoll.

Tab. 1 Ergebnisse der therapeutischen Beeinflussung von vorwiegend klassischen CNV in klinischen Phase-II-/Phase-III-Studien

Therapie	Studie	Anzahl behandelte Augen	Anzahl Augen in der Placebo-Gruppe	Visusentwicklung
PDT mit Verteporfin	TAP-Studie [3], Phase III	159	83	67% der beh. Augen mit Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 40% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$) 59% der beh. Augen mit Visusverlust < 3 Linien nach 2 Jahren versus 31% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$)
Pegaptanib Natrium	EOP 1 003 ¹ [14], Phase III	35	39	63% der mit 0,3 mg Pegaptanib Natrium beh. Augen hatten Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 63% in der Placebo-Gruppe
Pegaptanib Natrium	EOP 1 004 ¹ [14], Phase III	39	40	73% der mit 0,3 mg Pegaptanib Natrium beh. Augen hatten Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 53% in der Placebo-Gruppe
Anecortave Acetat	C-98-03 [16], Phase II	25	26	84% der mit 15 mg AA beh. Augen hatten Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 50% in der Placebo-Gruppe ($p = 0,01$)
Anecortave Acetat vs. PDT mit Verteporfin	C-01-99 [17], Phase III	214 vs. 220	-	45% der mit 15 mg AA beh. Augen hatten Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 49% der mit PDT mit Verteporfin beh. Augen

¹ Data on file at the FDA: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4053B1_02_FDA-Backgrounder.pdf

Tab. 2 Ergebnisse der therapeutischen Beeinflussung von minimal klassischen CNV in klinischen Phase-II-/Phase-III-Studien

Therapie	Studie	Anzahl behandelte Augen	Anzahl Augen in der Placebo-Gruppe	Visusentwicklung
PDT mit Verteporfin	TAP-Studie [3], Phase III	202	104	44% der beh. Augen nach 1 Jahr und 48% der beh. Augen nach 2 Jahren mit Visusverlust < 3 Linien versus 45% nach 1 Jahr und 44% nach 2 Jahren in der Placebo-Gruppe (n. s.) Untergruppe CNV < 4 MPS DA 58% der beh. Augen mit Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 37% in der Placebo-Gruppe ($p = 0,08$)
PDT mit Verteporfin	VIM-Studie [6], Phase II	66	37	72% aller beh. Augen mit Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 53% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,05$) und 60% aller beh. Augen mit Visusverlust < 3 Linien nach 2 Jahren versus 38% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,05$)
Pegaptanib Natrium	EOP 1 003 ¹ [14], Phase III	60	52	75% der mit 0,3 mg Pegaptanib Natrium beh. Augen hatten Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 59% in der Placebo-Gruppe
Pegaptanib Natrium	EOP 1 004 ¹ [14], Phase III	53	52	77% der mit 0,3 mg Pegaptanib Natrium beh. Augen hatten Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 50% in der Placebo-Gruppe

¹ Data on file at the FDA: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4053B1_02_FDA-Backgrounder.pdf

Tab. 3 Ergebnisse der therapeutischen Beeinflussung von okkulten CNV mit „recent disease progression“ in klinischen Phase-II-/Phase-III-Studien

Therapie	Studie	Anzahl behandelte Augen	Anzahl Augen in der Placebo-Gruppe	Visusentwicklung
PDT mit Verteporfin	VIP Trial [4], Phase III	166	92	49% der beh. Augen mit Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 45% in der Placebo-Gruppe (n. s.) 45% der beh. Augen mit Visusverlust < 3 Linien nach 2 Jahren versus 32% in der Placebo-Gruppe ($p = 0,032$) Subgruppenanalyse bei Augen mit kleiner CNV (< 4 MPS DA) oder schlechtem Visus (≤ 65 Buchstaben): 54% der beh. Augen mit Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 39% in der Placebo-Gruppe 51% der beh. Augen mit Visusverlust < 3 Linien nach 2 Jahren versus 25% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$)
Pegaptanib Natrium	EOP 1 003 ¹ [14], Phase III	56	63	77% der mit 0,3 mg Pegaptanib Natrium beh. Augen hatten Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 59% in der Placebo-Gruppe
Pegaptanib Natrium	EOP 1 004 ¹ [14], Phase III	59	61	55% der mit 0,3 mg Pegaptanib Natrium beh. Augen hatten Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr versus 56% in der Placebo-Gruppe

¹ Data on file at the FDA: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/2004-4053B1_02_FDA-Backgrounder.pdf

Kombination von PDT mit Verteporfin und intraokulärer Applikation von Triamcinolon

Eine Ergänzung der photodynamischen Therapie stellt die Kombinationsbehandlung der PDT mit einer intravitrealen Eingabe von Triamcinolon dar. Dabei wird Triamcinolon zeitnah vor oder nach einer PDT intravitreal injiziert. Durch die Gabe von Triamcinolon wird vermutlich die einer PDT-Behandlung folgende Expression von Wachstumsfaktoren (v. a. VEGF) verringert. Es werden meist 4 mg Triamcinolon in 0,1 ml appliziert, aber auch höhere Dosierungen bis 25 mg wurden untersucht. Durch diese Kombinationstherapie scheint eine geringere Anzahl an Wiederholungsbehandlungen notwendig zu sein. Allerdings beruhen die bisherigen klinischen Ergebnisse nur aus mehr oder weniger großen Fallserien mit inhomogener Zusammensetzung von unterschiedlichen Subtypen der neovaskulären AMD [10, 11]. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden weitere prospektive, randomisierte Vergleichsstudien begonnen, deren erste Resultate Ende 2005 zu erwarten sind:

- a) VisIT-Studie: 200 Pat., alle CNV-Typen, 0 vs 4 mg intravitreales TA + PDT;
- b) VISTA-Studie: 120 Pat.; minimal klass. und okkulte CNV, 0,1 vs 4 mg intravitreales TA + PDT;
- c) Retina-Studie (Kanada): 120 Pat.; vorwiegend klass. CNV, 0 vs 4 mg intravitreales TA + PDT;
- d) NEI-Studie: 300 Pat.; alle CNV-Typen, 0,1 vs 4 mg intravitreales TA + PDT.

Die unklare Dosierung, die noch in genannten prospektiven randomisierten Studien nachzuweisende bessere Effektivität gegenüber den TAP- und VIP-Ergebnissen der alleinigen PDT, die Nebenwirkungen wie Anstieg des Augeninnendrucks und Kataraktprogression sowie das allen intravitrealen Injektionen innewohnende Endophthalmitisrisiko (s. Empfehlungen der Makula-Kommission der DOG und des BVA zur intravitrealen Injektion von Medikamenten) lassen die Kombination aus PDT und Triamcinoloninjektion zurzeit nur in Einzelfällen sinnvoll erscheinen.

Antiangiogenetische Monotherapie Pegaptanib (Macugen®)

Bei der Entstehung und beim weiteren Wachstum einer CNV bei der neovaskulären AMD spielt der Wachstumsfaktor Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) eine zentrale Rolle. Er wird von den RPE-Zellen physiologischerweise gebildet, kann aber durch altersabhängige Veränderungen in der Bruch'schen Membran und im RPE stimuliert werden und hierdurch eine CNV induzieren und ihr Wachstum unterhalten. Mit dem Pegaptanib (Macugen® Eyetech und Pfizer) wurde eine Substanz entwickelt, die nach intravitrealer Applikation durch die Netzhaut penetrieren kann und freie VEGF-Moleküle bindet, um so die rezeptorvermittelten Reaktionen in den Endothelzellen der Choriokapillaris und der CNV zu verhindern. Bei Pegaptanib (Macugen®) handelt es sich um einen Oligonukleotid-Aptamer, der wie ein Antikörper wirkt und spezifisch eine VEGF-Unterform (VEGF 165) bindet und neutralisiert. Da seine Wirkung mit der Zeit im Glaskörper und in der Netzhaut durch natürlichen Abbau nachlässt, ist eine wiederholte Applikation alle 6 Wochen notwendig. Es werden 0,3 mg des Aptamers intravitreal via Pars plana appliziert. Entzündliche Nebenwirkungen waren nur selten zu beobachten, allerdings waren in den klinischen Studien injektionsbedingte Endophthalmitiden beobachtet worden (s. Empfehlungen der Retinologischen Gesellschaft

zur intravitrealen Injektion von Medikamenten). Die Wirksamkeit dieser Therapie ist bisher nur bei mindestens einjähriger Therapie (insgesamt 9 Injektionen alle 6 Wochen) gezeigt. Da nach Beendigung einer einjährigen Therapie bei vielen Patienten aber ein erneutes Wachstum der CNV beobachtet wurde, muss derzeit von einer mindestens zweijährigen Therapiedauer ausgegangen werden. Erfahrungen über Konsequenzen nach Beendigung der Therapie liegen bisher nur wenig vor.

Aufgrund der Ergebnisse von prospektiven randomisierten Phase-III-Studien (Ergebnisse der Studien in den Tab. 1–3) wurde Pegaptanib (Macugen®) in den USA von der FDA am 17.12.2004 für die Behandlung verschiedener Subtypen der neovaskulären AMD zugelassen [12–14].

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab (rhuFab V2 = recombinantly produced humanized Fab fragment antibody V2 – Version 2; Lucentis® Genetech und Novartis) ist ein humanisiertes, therapeutisches Antikörperfragment. Es wirkt als ein Antikörper gegen den Wachstumsfaktor VEGF nach intravitrealer Injektion. Ranibizumab (Lucentis®) bindet und inaktiviert VEGF und hemmt hierdurch das Wachstum und die Permeabilität neu gebildeter Blutgefäße. Im Vergleich zu Macugen bindet Lucentis an alle Isoformen von VEGF. Unter dem Handelsnamen Avastin ist ein VEGF-Antikörper für alle VEGF-Unterformen bereits für die Behandlung von Kolon-Karzinomen zugelassen. Da auch bei diesen Substanzen über die Zeitachse eine Inaktivierung eintritt, muss das Medikament alle 4 Wochen erneut intraokular appliziert werden. Temporäre entzündliche Nebenwirkungen sind beschrieben worden. Bisher liegen nur Ergebnisse von Pilotstudien vor [15], aber noch keine Ergebnisse aus Phase-III-Studien. Diese haben allerdings ihre Rekrutierung abgeschlossen und mit den ersten 12-Monats-Ergebnissen insbesondere der Kombinationstherapie von Ranibizumab (Lucentis®) mit PDT ist Ende 2005 zu rechnen.

Aneortave Acetat (Retaane®)

Aneortave Acetat (Retaane®, Alcon, Inc.) ist ein synthetisches Kortikosteroid-Derivat, das so modifiziert wurde, dass lediglich die antiangiogenetische Eigenschaft der Steroide wirksam ist. Andere biologische Wirkungen der Steroide wie die antientzündliche Eigenschaft u. a., aber auch die wesentlichen Nebenwirkungen am Auge wie z. B. Druckerhöhung oder Kataraktentwicklung fehlen. Die ausgeprägten angiostatischen Eigenschaften von Retaane® entstehen durch die Inhibition von Plasminogen-Aktivatoren und Matrixmetalloproteasen (MMP-3), da diese Enzyme für die Endothelzellproliferation unerlässlich sind. Seine Wirksamkeit konnte in multiplen tierexperimentellen Studien dargestellt werden. Neben der längeren Wirkungsdauer (Applikation nur alle 6 Monate) besteht ein wesentlicher Vorteil der Substanz in der Möglichkeit einer retrobulbären Applikation. Durch eine kontrollierte juxtasklerale, hinter der Makula gelegene Applikation mittels eines speziell konstruierten Applikators können wirksame intraokulare Wirkspiegel erreicht werden, ohne dass eine intravitreale Injektion notwendig ist. Essentiell ist dabei die korrekte Lage der verwendeten Spezialkanüle, da schon geringe Distanzen zwischen Applikator und Sklera zu erheblich geringeren Wirkspiegeln führen. Da zunächst häufig ein Reflux der applizierten Substanz erfolgte, wurde das therapeutische Vorgehen während der klinischen Studien spezifiziert.

Klinisch scheint eine Verminderung des CNV-Wachstums bei vorwiegend klassischer CNV nach mehrfacher Applikation möglich zu sein, wobei der Effekt nach 12 Monaten aber geringer ausgeprägt war als bei der PDT (Ergebnisse der Studien in Tab. 1) [16, 17]. Die Nebenwirkungsrate war hierbei sehr gering. Über die Zeitdauer der Therapie (ein- oder mehrjährige Applikation) und die spezifische Effektivität gibt es bisher nur geringe Erfahrungen. Weitere prospektive Studien mit dem abgeänderten Applikationsschema sind begonnen und werden voraussichtlich Ende 2005 genauere Daten zur Effektivität liefern. Zu diesem Zeitpunkt wird auch eine Zulassung durch die FDA in den USA erhofft.

Therapieempfehlungen

Basierend auf dem aktuellen Kenntnisstand und der Berücksichtigung der bisher publizierten Daten aus klinischen Studien werden aktuelle Therapieempfehlungen für die verschiedenen klinischen Manifestationsformen der neovaskulären AMD gegeben. Eine Differenzierung nach Lokalisation (sub-, iuxta-, extrafoveolar), Größe (kleiner/größer als 4 MPS-Papillenflächen), angiographischem Muster (vorwiegend klassische CNV, minimal klassische CNV, okkulte CNV mit „recent disease progression“ – dies ist nachgewiesene Visusminderung oder Größenwachstum oder eine subretinale Blutung –) ist hierbei nur durch eine Fluoreszenzangiographie möglich. Zu bedenken ist, dass selbst angiographisch eine eindeutige Klassifikation nicht immer möglich ist und weitere Behandlungskriterien wie Visusentwicklung, Refraktion und Funktion des Partnerauges bei der Indikationsstellung mit zu berücksichtigen sind. Zukünftige therapeutische Strategien mögen eventuell andere Kriterien wie insbesondere die Läsionsgröße in den Vordergrund stellen, aber zum Vergleich der Effektivität der verschiedenen Therapieansätze bleibt die bisherige Klassifikation weiter ausschlaggebend, da sich alle bisherigen Studienergebnisse auf sie beziehen und sich zudem die Kostenerstattung der gesetzlichen Krankenversicherung an dieser Klassifikation orientiert.

Als Beurteilungskriterien wurden den Empfehlungen zudem folgende Gewichtungen zugrunde gelegt:

1. Prospektive randomisierte Studien (Phase III) wurden als aussagekräftiger als Metaanalysen und Pilotstudien (Phase II) angesehen.
2. Eine intravenöse Medikamentenapplikation wurde als risikoärmer und für den Patienten angenehmer gegenüber einer intravitrealen Injektion angesehen.

Auf dieser Grundlage ergeben sich folgende Empfehlungen:

Extrafoveolare CNV

Empfehlung

Für klassische extrafoveolare CNV ohne okkulte Anteile ist die thermische Laserkoagulation indiziert. Durch sie kann im Langzeitverlauf (5 Jahre) das Risiko einer weiteren Visusminderung von unbehandelt 80% auf behandelt 60% reduziert werden.

Subfoveale Läsionen

Juxta- und subfoveolare Läsionen werden im Folgenden als klinisch ähnlich betrachtet und als „subfoveale“ Läsion zusammengefasst, da sich für juxtafoveolare Läsionen, die so nah an das

Zentrum der avakulären Zone reichen, dass mit der thermischen Laserkoagulation sehr wahrscheinlich die Foveola irreversibel geschädigt würde, in klinischen Studien durch die thermische Laserkoagulation keine klinisch relevante Visusstabilisierung gegenüber dem natürlichen Verlauf erreichen ließ.

Vorwiegend klassische subfoveale CNV

Analysiert man die publizierten Ergebnisse von klinischen Studien bei vorwiegend klassischer CNV (Fläche des klassischen Anteils in der Fluoreszein-Angiographie > 50% der gesamten Läsion), so lassen sie sich wie folgt zusammenfassen (Übersicht Tab. 1):

- a) PDT mit Verteporfin: In der TAP-Studie (Phase III aus zwei Unterstudien) war eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) nach 12 Monaten bei 67% der PDT-Gruppe gegenüber 40% in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) und nach 24 Monaten bei 59% der PDT-Gruppe gegenüber 31% in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) festzustellen.
- b) Macugen: In der VISION-Studie (Phase III aus den Unterstudien EOP 1003 und EOP 1004) war eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) nach 12 Monaten bei 68% der Macugen-0,3-mg-Gruppe gegenüber 56% in der Kontrollgruppe ($p < 0,01$) festzustellen [14]. Hierbei waren allerdings deutliche Unterschiede in den Unterstudien zu beobachten, die auch durch die bei diesem AMD-Typ durchgeführte Zusatztherapie mit einer PDT erklärt werden können.
- c) Retaane: In einer Pilotstudie (Phase II) konnte bei geringer Patientenzahl eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) nach 12 Monaten bei 80% der Retaane-Gruppe gegenüber 50% in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) [16] gezeigt werden. Diese positiven Effekte waren in einer folgenden Phase-III-Studie nur begrenzt zu sehen, bei der nach 12 Monaten durch 15 mg Retaane eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) bei 45% gegenüber einer PDT-Behandlungsgruppe von 49% zu beobachten war [17].

Empfehlung

Vergleicht man diese Studienergebnisse (Vergleich PDT mit Verteporfin versus Macugen-Therapie Tab. 4) und legt die oben genannte Gewichtung zugrunde, so ist bei vorwiegend klassischer subfovealer CNV die PDT mit Verteporfin zu empfehlen [2, 3]. Diese wird zudem von den Kostenträgern erstattet. Pegaptanib (Macugen®) stellt eine zweite Behandlungsoption in dieser Situation dar [14], allerdings ist die Applikation risikoreicher, die funktionellen Ergebnisse sind etwas schlechter als bei der PDT und die Länge der Therapie ist nicht sicher bekannt. Außerdem wird die Therapie mit Macugen gegenwärtig nicht von den Kostenträgern erstattet. Auch mit Anecortave Acetat (Retaane®), das derzeit noch nicht zugelassen ist und nicht zur Anwendung außerhalb von Studien zur Verfügung steht, scheint eine Stabilisierung des Visusverlaufs nach 12-monatiger Therapie möglich zu sein, wobei allerdings der Effekt etwas geringer als in der mit PDT behandelten Gruppe war [17].

Minimal klassische subfoveale CNV

Analysiert man die publizierten Ergebnisse von klinischen Studien bei minimal klassischer CNV (Fläche des klassischen Anteils in der Fluoreszein-Angiographie < 50% der gesamten Läsion), so lassen sie sich wie folgt zusammenfassen (Übersicht Tab. 2):

- a) PDT mit Verteporfin: In der TAP-Studie (Phase III aus zwei Unterstudien) war bei minimal klassischer CNV eine Visus-

Tab. 4 Vergleich der klinischen Studien zur PDT mit Verteporfin und Macugen-Therapie (% der Augen mit Stabilisierung und Visusverlust < 3 ETDRS-Linien nach jeweils 12 Monaten)

PDT angiographischer Typ	PDT				Macugen			
	PDT-Gruppe	Kontroll-Gruppe	Diff.	Studie	Macugen-Gruppe	Kontroll-Gruppe	Diff.	Studie
vorwiegend klass. CNV	67%	40%	27%	TAP Phase III	63%	63%	0%	EOP 1 003 EOP 1 004 Phase III
min. klass. CNV (alle)	44%	45%	1%	TAP Phase III	73%	53%	20%	EOP 1 003 EOP 1 004 Phase III
min. klass. CNV (klein)	72%	53%	19%	VIM Phase II	77%	50%	27%	EOP 1 003 EOP 1 004 Phase III
okkulte CNV	54%	39%	15%	VIP Phase III	77%	59%	18%	EOP 1 003 EOP 1 004 Phase III
					55%	56%	1%	Phase III

stabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) nach 12 Monaten bei 44% der PDT-Gruppe gegenüber 45% in der Kontrollgruppe (n. s.) und nach 24 Monaten bei 48% der PDT-Gruppe gegenüber 44% in der Kontrollgruppe (n. s.) festzustellen. Allerdings zeigte eine TAP-Subgruppenanalyse bei Augen mit kleiner CNV (< 4 MPS DA) oder schlechtem Ausgangsvisus (≤ 65 Buchstaben) eine Visusstabilisierung nach 1 Jahr bei 58% der PDT-Gruppe gegenüber 37% in der Kontrollgruppe (p > 0,05). Dieser Effekt bei kleinen minimal klassischen CNV wurde in einer weiteren Pilotstudie (VIM-Studie, Phase II) untersucht [6]. Hier fand sich ein Visusverlust < 3 Linien nach 1 Jahr bei 72% aller PDT-behandelten Augen gegenüber 53% in der Placebo-Gruppe (p < 0,03) und nach 2 Jahren bei 60% aller PDT-behandelten Augen gegenüber 38% in der Placebo-Gruppe (p < 0,05). Da aber in dieser Studie auch noch zudem zwei verschiedene Beleuchtungsintensitäten verwendet wurden und keine signifikanten therapeutischen Effekte nach 1 oder 2 Jahren für die normalerweise verwendete Beleuchtung gezeigt werden konnten, ist eine prospektive randomisierte Studie (VMC-Studie) begonnen worden, jedoch aus Mangel an rekrutierten Patienten abgebrochen worden. Deshalb hat die PDT in den USA nur für die vorwiegend klassische CNV eine FDA-Zulassung, wird aber in der Praxis auch bei minimal klassischer und okkulten CNV (s. u.) erstattet.

- b) Macugen: In der VISION-Studie (Phase III aus den Unterstudien EOP 1003 und EOP 1004) war eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) nach 12 Monaten bei 76% der Macugen-0,3-mg-Gruppe gegenüber 54% in der Kontrollgruppe (p < 0,01) festzustellen [14]. Dieser signifikante Unterschied war in beiden Unterstudien zu beobachten. Da zudem in allen Behandlungs- und Kontrollgruppen nur eine ganz geringe Anzahl der Patienten zusätzlich eine PDT erhielten (< 5% in allen Gruppen), kann der genannte Unterschied als Therapieeffekt der Macugen-Therapie aufgefasst werden. Eine weitere Analyse beider Studien zeigte zudem, dass der Macugen-Behandlungseffekt, ebenso wie bei der PDT, bei kleinen (≤ 4 MPS-Papillenflächen) Läsionen größer war.

Empfehlung

Vergleicht man diese Studienergebnisse (Vergleich PDT mit Verteporfin versus Macugen-Therapie Tab. 4) und legt die oben genannte Gewichtung zugrunde, so ist bei Patienten mit subfovea-

ler minimal klassischer CNV eine Therapie mit PDT oder Pegaptanib (Macugen®) möglich; zur PDT liegen allerdings nur Ergebnisse einer Pilotstudie vor [6].

Eine retrospektive Analyse des natürlichen Verlaufs von Augen mit subfovealer minimal klassischer CNV zeigte zudem, dass 40% der minimal klassischen CNV in einem Zeitraum von 24 Monaten in eine vorwiegend klassische CNV konvertieren, wobei etwa die Hälfte dieser Konversionen innerhalb von 6 Monaten auftreten [1]. Diese Daten legen nahe, dass Patienten mit initial minimal klassischer Läsion in jedem Fall relativ engmaschig untersucht werden sollten, um die Konversion in eine vorwiegend klassische Läsion rechtzeitig zu erfassen.

Okkulte CNV ohne klassischen Anteil mit „recent disease progression“

Die publizierten Ergebnisse von klinischen Studien bei okkulten CNV mit „recent disease progression“ (nachgewiesener Visusverlust oder Größenwachstum in den letzten 3 Monaten oder subretinale Blutung) lassen sich wie folgt zusammenfassen (Übersicht Tab. 3):

- a) PDT mit Verteporfin: In der VIP-Studie (Phase III aus zwei Unterstudien) war eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) nach 12 Monaten bei 49% der PDT-Gruppe gegenüber 45% in der Kontrollgruppe (n. s.) und nach 24 Monaten bei 45% der PDT-Gruppe gegenüber 32% in der Kontrollgruppe (p < 0,05) festzustellen. In einer Subgruppenanalyse fand sich zudem bei kleiner CNV (< 4 MPS DA) oder schlechtem Visus (≤ 65 Buchstaben) eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) nach 12 Monaten bei 54% der PDT-Gruppe gegenüber 39% in der Kontrollgruppe (n. s.) und nach 24 Monaten bei 51% der PDT-Gruppe gegenüber 25% in der Kontrollgruppe (p < 0,001).
- b) Macugen: In der VISION-Studie (Phase III aus den Unterstudien EOP 1003 und EOP 1004) war eine Visusstabilisierung (Visusverlust < 3 ETDRS-Linien) nach 12 Monaten bei 65% der Macugen-0,3-mg-Gruppe gegenüber 56% in der Kontrollgruppe (p < 0,01) festzustellen. Hierbei waren allerdings deutliche Unterschiede in den Unterstudien zu beobachten.

Empfehlung

Vergleicht man diese Studienergebnisse (Vergleich PDT mit Verteporfin versus Macugen-Therapie Tab. 4) und legt die oben ge-

nannte Gewichtung zugrunde, so ist bei Patienten mit kleiner (≤ 4 MPS-Papillenflächen) subfovealer CNV mit ausschließlich okkulten Merkmalen und kurzfristiger Progression eine PDT mit Verteporfin zu empfehlen [2, 4]. Für größere Läsionen (> 4 MPS-Papillenflächen) ist eine PDT eventuell sinnvoll, wenn der Visus bereits eine untere Schwelle unterschritten hat (Visus $\leq 0,4$ entsprechend $\leq 20/50$) [5]. Als Therapie der zweiten Wahl ist die Macugen-Therapie anzusehen.

Pigmentepithelabhebungen

Gegenwärtig gibt es kein in klinischen Studien etabliertes Therapieverfahren für okkulte CNV, die mit einer serösen Abhebung des retinalen Pigmentepithels assoziiert sind.

Verlaufsuntersuchungen und Therapieintervalle

Bei der Verlaufsuntersuchung müssen der bestkorrigierte Visus und der Fundusbefund ermittelt und alle 3 Monate eine Fluoreszein-Angiographie durchgeführt werden. Dies ist notwendig, um die morphologischen Veränderungen unter der Therapie, die Indikation zur Fortsetzung der Therapie und eine eventuelle Änderung des CNV-Typs (s. u.) mit entsprechenden Therapieänderungen zu erfassen. Dies kann neben medizinischen Informationen auch Auswirkungen auf die finanzielle Belastung der Patienten haben. Die Patienten sollten ferner dahingehend aufgeklärt werden, dass sie früher zu einer Untersuchung kommen sollten, falls sie subjektiv eine Verschlechterung feststellen.

Therapiewechsel

Ein Wechsel in der Therapieform kann im Falle einer Veränderung der angiographischen Merkmale der CNV erforderlich sein. Wie o. a. ist Pegaptanib (Macugen®) empfehlenswert für die Behandlung minimal klassischer Läsionen, allerdings sollte ein Wechsel zur PDT erfolgen, wenn der Anteil der klassischen CNV im Verlauf über 50% steigt. Wie erwähnt fand sich in einer retrospektiven Analyse des natürlichen Verlaufs von Augen mit subfovealer minimal klassischer CNV eine derartige Konversion unbehandelt bei 40% der Patienten in einem Zeitraum von 24 Monaten [1].

Andererseits ist die PDT – wie oben erwähnt – zu empfehlen für die Behandlung okkulter CNV ohne klassische Anteile mit entweder relativ kleinen Ausdehnungen (≤ 4 MPS-Papillenflächen) oder einem niedrigen Visuslevel ($\leq 20/50$). Konvertiert die Läsion allerdings zu einer minimalen klassischen CNV, sollte statt einer Fortführung der PDT eine Behandlung mit Pegaptanib (Macugen®) erwogen werden. Die regelmäßige Untersuchung der Patienten mittels Fluoreszein-Angiographie ist essentiell, um solche Veränderungen zu detektieren.

Beendigung der Therapie

Der behandelnde Augenarzt sollte einen Abbruch der Therapie dann erwägen, wenn es unwahrscheinlich erscheint, dass mit der Therapie ein weiterer Visusverlust aufgehalten werden kann und so kein weiterer günstiger Effekt auf die Lebensqualität des Patienten zu erwarten ist.

Eine erneute Behandlung mittels PDT ist nicht erforderlich, wenn bei der Verlaufsuntersuchung der Visus sich stabil zeigt, biomikroskopisch eine fibrovaskuläre Narbe ohne oder mit minimaler subretinaler Flüssigkeit vorliegt und möglichst keine Fluores-

zein-Leckage von der CNV mehr erkennbar ist. Um die Stabilität dieser Situation zu beobachten, ist aber eine weitere klinische Kontrolle in 3 Monaten anzuraten. Darüber hinaus sollte eine PDT-Behandlung abgebrochen werden, wenn der Visus unter 0,05 abgesunken ist oder trotz PDT ein deutliches Weiterwachsen der CNV eingetreten ist. Auch bei ausgedehnten subretinalen Blutungen ist von einer weiteren PDT abzusehen.

Für Pegaptanib (Macugen®) existieren gegenwärtig keine Daten darüber, wie lange die intravitrealen Injektionen fortgesetzt werden müssen. Allerdings erscheint ebenfalls bei Absinken des Visus unter 0,05 und bei ausgedehnten subretinalen Blutungen eine weitere Therapie nicht sinnvoll. Zudem ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht klar, ob nach 12 Monaten bei klinisch stabilisierter Situation (fibrovaskuläre CNV ohne subretinale Flüssigkeit, keine Leckage im Fluoreszein-Angiogramm) die Injektionstherapie beendet werden kann, ohne dass es zu einem erneuten CNV-Wachstum kommt.

Schlussbemerkung

Die Verfügbarkeit neuer Therapien hat das Spektrum der Behandlungsoptionen für CNV bei AMD erweitert. Die hier gegebenen Empfehlungen basieren auf einer Interpretation von Studiendaten, die in der ophthalmologischen Literatur publiziert wurden (Stand 1.4.2005). Sie können demnach nur den derzeitigen Wissensstand reflektieren und müssen bei der Veröffentlichung weiterer Ergebnisse immer kurzfristig aktualisiert werden.

Literatur

- 1 Bressler SB, Pieramici DJ, Koester JM et al. Natural history of minimally classic subfoveal choroidal neovascular lesions in the treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Investigation: outcomes potentially relevant to management. TAP Report No. 6. Arch Ophthalmol 2004; 122: 325 – 329
- 2 Verteporfin Roundtable 2000 and 2001 Participants, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group Principal Investigators, Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group Principal Investigators. Guidelines for using verteporfin (Visudyne®) in photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration and other causes. Retina 2002; 22: 6 – 18
- 3 Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP Report 2. Arch Ophthalmol 2001; 119: 198 – 207
- 4 Verteporfin In Photodynamic Therapy (VIP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization – Verteporfin in Photodynamic Therapy Report 2. Am J Ophthalmol 2001; 131: 541 – 560
- 5 Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) and Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Study Groups. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration-TAP and VIP Report 1. Am J Ophthalmol 2003; 136: 407 – 418
- 6 Rosenfeld PJ. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Visual outcomes in patients with minimally classic choroidal neovascularization (CNV): ra-

- tionale for the Visudyne in Minimally classic CNV (VIM) Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: S512
- ⁷ Danis RP, Ciulla TA, Pratt LM et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2000; 20: 244–250
- ⁸ Gillies MC, Simpson JM, Luo W et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667–673
- ⁹ Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I et al. Exudative age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone acetonide. A prospective comparative nonrandomized study. *Eye* 2004
- ¹⁰ Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003; 110: 1517–1525
- ¹¹ Rechtman E, Danis RP, Pratt LM et al. Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 344–347
- ¹² Gragoudas ES. VEGF inhibition study in ocular neovascularization-1 (VISION-1): Efficacy results from phase II/III Macugen (pegaptanib sodium) clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004: E-Abstract 2364
- ¹³ Schwartz SD. Anti-VEGF: Eyetech-Macugen. Data taken from presentation at 2004 AAO Retina Subspecialty Day.
- ¹⁴ Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 30 (351): 2805–2816
- ¹⁵ Heier JS. Review of Lucentis™ (ranibizumab, rhuFab V2) phase I/II trial results: 6-month treatment of exudative AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004: E-Abstract 1109
- ¹⁶ Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave acetate as monotherapy for treatment of subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month clinical outcomes. *Ophthalmology* 2003; 110: 2372–2383
- ¹⁷ Slakter JS. Anecortave Acetate Clinical Study Group. Anecortave Acetate in the treatment of Age-Related Macular Degeneration (AMD). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004: E-Abstract 1110