



*Aflibercept – eine neue therapeutische Option
bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration*

Experten-Statement

VORSITZ: UNIV.PROF. DR. URSULA SCHMIDT-ERFURTH

TEILNEHMER: UNIV.PROF. DR. NIKOLAOS BECHRAKIS, DR. PETER DATLINGER, OA UNIV.DOZ.
DR. STEFAN EGGER, PRIM. UNIV.PROF. DR. YOSUF EL-SHABRAWI, UNIV.PROF. DR. GERHARD
F. KIESELBACH, PRIV.DOZ. DR. KATHARINA KREPLER, DR. ASTRID POLAK, PRIM. PRIV.DOZ. DR.
SIEGFRIED PRIGLINGER, ASS.PROF. PRIV.DOZ. DR. STEFAN SACU, PRIM. UNIV.PROF. DDR. ULRICH
SCHÖNHERR UND DR. MICHAEL TITTL

EXPERTEN-STATEMENT

Aflibercept – eine neue therapeutische Option bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) stellt in den westlichen Industrienationen die häufigste Ursache für einen irreversiblen Sehverlust dar.

Die Entwicklung der VEGF-Inhibitoren hat die Therapie der feuchten AMD revolutioniert und dominiert heute das therapeutische Spektrum. Mit Hilfe der VEGF-Inhibitoren ist es möglich, signifikante funktionelle Verbesserungen zu erzielen, den Befund zu stabilisieren und eine signifikante Sehverschlechterung zu verhindern.

Das Therapieziel der Visusverbesserung ist jedoch nur mit einer häufigen Injektionsfrequenz und den damit verbundenen diagnostischen Kontrollen zu erreichen.

Neben dem zugelassenen Standardpräparat Ranibizumab und dem verbreiteten off-label-Wirkstoff Bevacizumab stehen nun mit Aflibercept ein weiterer zugelassener VEGF-Inhibitor und eine neue Management-Strategie zur Verfügung, die das Spektrum der Therapiemöglichkeiten um eine zweimonatige Strategie bereichert.

Im Rahmen von zwei Experten-Meetings wurden die aktuellsten Studienergebnisse zur Therapie der AMD unter dem Vorsitz von Frau Univ.Prof. Dr. Ursula Schmidt-Erfurth und den österreichischen Experten

Editorial



Nr. 8

April
2013

*Univ.Prof. Dr. Nikolaos Bechrakis, Innsbruck; Dr. Peter Datlinger, Oberpullendorf;
OA Univ.Doz. Dr. Stefan Egger, Salzburg; Prim. Univ.Prof. Dr. Yosuf El-Shabrawi, Klagenfurt;
Univ.Prof. Dr. Gerhard F. Kieselbach, Telfs; Priv.Doz. Dr. Katharina Krepler, Wien; Dr. Astrid Polak, Wien;
Prim. Priv.Doz. Dr. Siegfried Priglinger, Linz; Ass.Prof. Priv.Doz. Dr. Stefan Sacu, Wien;
Prim Univ.Prof. DDr. Ulrich Schönherr, Linz und Dr. Michael Tittel, Wien*

präsentiert und diskutiert.

Die vorliegende Publikation fasst die Inhalte und Diskussionen der Meetings in kurzer und prägnanter Form zusammen, wobei im Speziellen der neue Einsatz von Aflibercept von den Experten beleuchtet und evaluiert wird.

Das Experten-Statement stellt somit einen übersichtlichen Expertenkommentar zum Einsatz des Medikamentes dar, der dem behandelnden Arzt als Orientierung für die tägliche Praxis dienen soll.

In diesem Sinne zeichnet

Univ.Prof. Dr. Ursula Schmidt-Erfurth



IMPRESSUM: Herausgeber und Medieninhaber: Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V., Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien. Autoren dieser Ausgabe und für den Inhalt verantwortlich: Univ.Prof. Dr. Nikolaos Bechrakis, Dr. Peter Datlinger, OA Univ.Doz. Dr. Stefan Egger, Prim. Univ.Prof. Dr. Yosuf El-Shabrawi, Univ.Prof. Dr. Gerhard F. Kieselbach, Priv.Doz. Dr. Katharina Krepler, Dr. Astrid Polak, Prim. Priv.Doz. Dr. Siegfried Priglinger, Assoc.Prof. Priv.Doz. Dr. Stefan Sacu, Univ.Prof. Dr. Ursula Schmidt-Erfurth, Prim. Univ.Prof. DDr. Ulrich Schönherr, Dr. Michael Tittel. Layout: MPE/Update, A-1080 Wien. Titelbild: ©Fotolia/Ana de Sousa. Auflage: 500 Stück. Copyright 2013 by Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Gesellschaft zur Förderung der ärztlichen Fortbildung und medizinischen Forschung e.V. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

im 23. Jahr

Aflibercept – eine neue therapeutische Option bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration

EINLEITUNG

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine häufige Erkrankung, die bei Patienten im Alter von über 60 Jahren unbehandelt zu einem zentralen Sehverlust bis hin zur funktionellen Erblindung führen kann [Grisanti & Tatar, 2008]. Nach den Ergebnissen der großen epidemiologischen Beaver Dam Eye-Studie und der Blue Mountains Eye-Studie leiden etwa 12–14% der AMD-Patienten an der exsudativen Form [Klein et al., 1992; Wang et al., 2007].

Die AMD wird in zwei Formen unterteilt, die ineinander übergehen: Die Frühform (Makulopathie) ist durch Defekte im retinalen Pigmentepithel sowie durch metabolische Ablagerungen (Drusen) auf Höhe des retinalen Pigmentepithels (RPE) und der darunter liegenden Bruch-Membran gekennzeichnet. Das Spätstadium kann entweder als nicht-exsudative Form nur mit Substanzverlust einhergehen (geografische Atrophie) oder in ein neovaskuläres und exsudatives Stadium („feuchte“ AMD, nAMD) übergehen. Die exsudative Spätform ist durch die Entwicklung einer choroidalen Neovaskularisation (CNV) gekennzeichnet. Morphologisch wird die nAMD charakteristischerweise durch zentrale Blutungen, Präsenz von intra- oder subretinaler Flüssigkeit und/oder Abhebungen des retinalen Pigmentepithels begleitet [Lommatzsch et al., 2011].

Pathologisch liegt der Erkrankung ein degenerativer Umbau der Netzhautmitte zugrunde [Jager et al., 2008]. Als wesentlicher Stimulus okulärer Neovaskularisationen konnte der Gefäßwachstumsfaktor VEGF („vascular endothelial growth factor“) identifiziert werden [Adamis et al., 1996; Funk et al., 2009], wobei diverse Promotoren der VEGF-induzierten choroidalen Neovaskularisation beschrieben werden [Penn et al., 2008].

Diese Erkenntnisse führten zur Entwicklung von monoklonalen Anti-VEGF-Therapien, die der pathologischen Erhöhung des VEGF-Spiegels entgegenwirken, woraus eine Reduktion der Gefäßpermeabilität sowie eine Rückbildung des pathologischen Gefäßnetzes resultieren [Ferrara, 2004].

Im Folgenden werden die bisherigen therapeutischen Optionen zur Behandlung der AMD vorgestellt sowie der Stellenwert von Aflibercept, dem neuen, in den USA, Australien, der Schweiz und der Europäischen Union bereits zugelassen VEGF-Inhibitor (Eylea®), unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Evidenz sowie der klinischen Praxis evaluiert.

VEGF-INHIBITOREN

Allen VEGF-Inhibitoren gemeinsam ist die Notwendigkeit der intravitrealen Injektion (intravitreale operative Medikamentenapplikation; IVOM).

Die erste Anti-VEGF-Substanz, die für die Therapie der neovaskulären Makuladegeneration im Jahr 2004 zugelassen wurde, ist **Pegaptanib**, ein Oligo-Nukleotid, das selektiv eine Isoform des VEGF (Typ 165) bindet [Gragoudas et al. 2004]. In der prospektiven randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie VISION erzielte die

intravitreale Gabe von Pegaptanib in 6-Wochen-Intervallen eine Verhinderung des Sehschärfeabfalls bei 50% der Patienten mit nAMD sowie eine Stabilisierung der Sehschärfe über zwei Jahre gegenüber der photodynamischen Therapie mit Verteporfin oder Placebo [Gragoudas et al., 2004]. Der erhoffte Visusgewinn blieb in dieser Studie aus, im Mittel verloren alle Patienten deutlich an Sehkraft. Die Substanz konnte sich deshalb therapeutisch nicht durchsetzen.

Ranibizumab wurde als zweiter VEGF-Inhibitor zur Behandlung der exsudativen Form der AMD im Juni 2006 in den USA durch die FDA und 2007 in Europa durch die EMA zugelassen. Ranibizumab ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment (Fab-Fragment; Antigen-bindendes Fragment), das alle VEGF-A-Isoformen bindet. Ranibizumab hemmt das weitere Wachstum der CNV-Membranen und wirkt einem CNV-induzierten Makulaödem entgegen [Ferrara et al., 2006]. In den beiden Zulassungsstudien MARINA [Rosenfeld et al., 2006] und ANCHOR [Brown et al., 2006] zeigte sich eine rasche und signifikante Verbesserung der Sehschärfe in den ersten drei Monaten der monatlichen Ranibizumab-Therapie, die über einen Zeitraum von zwei Jahren auch aufrechterhalten werden konnte [Brown et al., 2009; Mitchell et al., 2010]. Angiographisch und morphologisch manifestierte sich die Wirksamkeit von Ranibizumab in einer Verringerung der CNV-Gesamtfläche, der CNV-Leakage sowie der zentralen Foveadicke [Kaiser et al., 2007; Sadda et al., 2010].

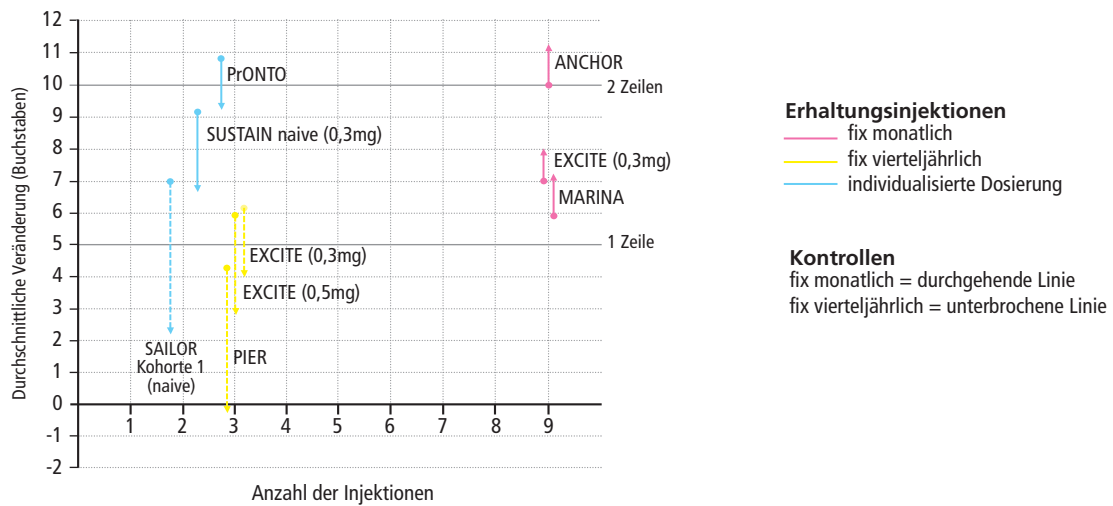
Bevacizumab ist ein unfragmentierter monoklonaler Antikörper, der alle VEGF-A-Isoformen hemmt und für die Behandlung verschiedener Tumorarten (Kolon-, Mamma-, Ovarial-Karzinom u.a.) zugelassen ist. Unter dem Eindruck der ersten Studienergebnisse mit Ranibizumab und im Hinblick auf die noch nicht erfolgte Zulassung von Ranibizumab wurde Bevacizumab bei Patienten mit AMD zunächst systemisch angewandt und nach der Erstbeschreibung der intravitrealen Applikation im Jahr 2005 [Rosenfeld et al., 2005] weltweit zunehmend als Off-label-Therapie bei feuchter AMD eingesetzt.

Behandlungsschemata in der klinischen Praxis

Nach der Zulassung von Ranibizumab zeigte sich im klinischen Alltag jedoch bald, dass die monatlichen Injektionen mit einem hohen Aufwand an Ressourcen und für die meist älteren Patienten und deren Angehörige mit entsprechenden Belastungen verbunden sind [Vavrovsky & Kieselbach, 2012]. Daher wurden in der Folge verschiedene Behandlungsschemata mit einer reduzierten Anzahl an jährlichen Injektionen evaluiert. Das bedarfsgesteuerte Behandlungsschema „pro re nata“ (PRN) nach der dreimonatigen Initialphase hat sich mittlerweile in der Praxis etabliert [Fung et al., 2007]. Dabei erfolgt im Idealfall eine monatliche Kontrolle mittels optischer Kohärenztomographie (OCT), um frühestmöglich eine neuerliche Aktivität oder Persistenz des neovaskulären Prozesses zu erkennen. Derzeit wird von Experten vorgeschlagen, dass

Abbildung 1

Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe unter Ranibizumab in klinischen Studien



Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe ab Ende der Initialphase (●) und nach 12 Monaten (↓ bzw. ↑) in Abhängigkeit zu den verabreichten Injektionen in der neunmonatigen Erhaltungsphase unter Ranibizumab 0,5 mg bzw. 0,3 mg (ausgewiesene Dosierung)

Mitchell et al., 2008

sich die Wiederbehandlung nach morphologischen Kriterien wie unter anderem dem Vorhandensein oder erneuten Auftreten intra- und subretinaler Flüssigkeit, einer Zunahme der Netzhautdicke im OCT oder frischen Blutungen richtet. Es besteht eine erhebliche Kontroverse darüber, welche anatomischen Parameter für die Indikation herangezogen werden sollen und welche morphologischen Alterationen tatsächlich Einfluss auf die Visusentwicklung haben [Ahlers et al., 2010].

Die CATT-Studie

In der rezenten CATT-Studie („Comparison of Age-related macular degeneration Treatment Trials“) wurden Ranibizumab und Bevacizumab mit fixen monatlichen Injektionen oder einem Visus- und OCT-basierten PRN-Regime über 2 Jahre verglichen. Sowohl nach 12 als auch nach 24 Monaten war kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,16$ bzw. $p=0,17$) beim durchschnittlichen Visusgewinn zwischen den beiden Substanzen festzustellen [Martin et al., 2011+2012]. Bevacizumab als PRN-Modus erreichte aber keine gesicherte Non-Inferiorität. Der Wechsel des Regimes von monatlicher Gabe im ersten Jahr zu PRN im zweiten Jahr war außerdem mit einer signifikanten Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe ($p=0,046$), der Netzhautdicke ($p=0,54$) sowie in Hinblick auf den Anteil an Patienten ohne retinale Flüssigkeit ($p<0,0001$) ohne Leakage im Angiogramm ($p=0,002$) und der Größe der Läsionen im Vergleich zu Baseline ($p=0,0003$) verbunden.

Insgesamt gesehen lassen die Ergebnisse der CATT-Studie zwar den Schluss der Studiengruppe zu, dass nach den ersten drei Injektionen statt weiteren monatlichen Injektionen diese bei Bedarf auch in größeren Abständen gegeben werden können. Doch bei genauer Betrachtung zeigen die 2-Jahresergebnisse, dass mit dem PRN-Regime

der Visusgewinn deutlich geringer ausfällt als mit der monatlichen Gabe der Substanz Ranibizumab und dass mit dem Modus alle 4 Wochen die besten Ergebnisse erzielt werden [Martin et al., 2012]. Dies konnte für Ranibizumab bereits in früheren Studien gezeigt werden (Abbildung 1; Mitchell et al., 2008).

Auch ein PRN-Modus ist möglich. Allerdings war die Durchführung einer erfolgreichen PRN-Therapie an die Empfehlung eines monatlichen diagnostischen Monitorings gebunden. Aufgrund der nachfolgend durchgeführten HARBOR-Studie zum Vergleich von Ranibizumab monatlich oder nach PRN-Schema und dem gutem Erfolg auch des PRN-Regimes wurde die Labelempfehlung in den USA von der Zulassungsbehörde (FDA) um diese flexible (PRN) Option erweitert [Busbee et al., 2013].

AFLIBERCEPT: EINE NEUE THERAPEUTISCHE OPTION

Aflibercept (auch VEGF Trap-Eye, Eylea®) ist ein humanisiertes, lösliches VEGF-Rezeptor-Fusionsprotein, das als „Ersatzrezeptor“ fungiert (Abbildung 2). Es besteht aus den Schlüssel-domänen der humanen VEGF-1- und VEGF-2-Rezeptoren, die mit einem Fc-Teil eines humanen IgG-Moleküls gekoppelt sind. Das Protein hat eine höhere Affinität zum VEGF-Molekül als der normale VEGF-Rezeptor von Endothelzellen und ebenfalls eine bis zu 50mal höhere Affinität als Ranibizumab und Bevacizumab [Holash et al., 2002].

Aflibercept bindet nicht nur alle Isoformen von VEGF-A, wie es bei Bevacizumab oder Ranibizumab der Fall ist, sondern auch den verwandten Placental Growth Factor (PlGF) [Holash et al., 2002], der unabhängig von anderen Proteinen die Angiogenese fördert und in der Entwicklung der CNV eine mögliche Rolle spielt [Rakic et al., 2003; Papadopoulos et al., 2012].

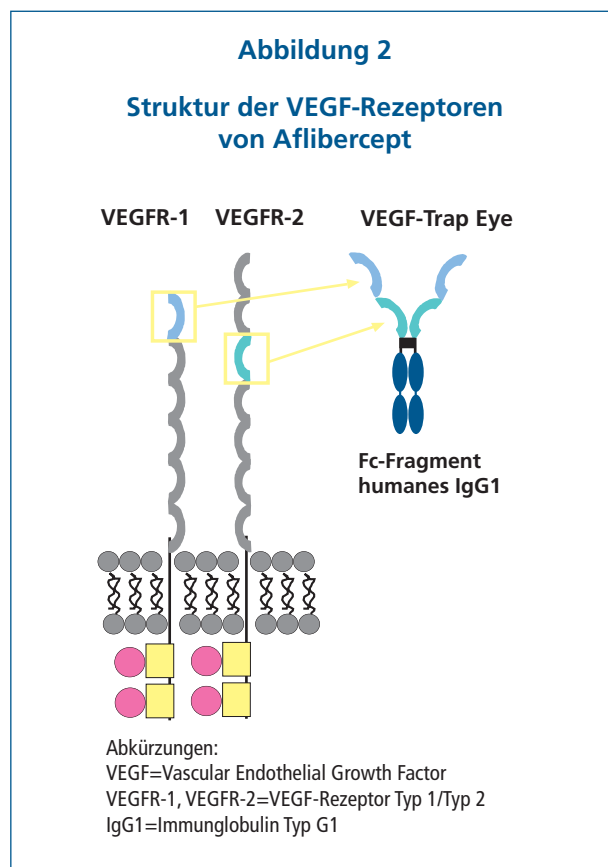
Aufgrund der höheren Bindungsaffinität wurde in einem mathematischen Modell errechnet, dass nach intravitrealer Applikation die biologische Aktivität von Aflibercept für 10 bis 12 Wochen nach einer Einzelinjektion anhält [Stewart & Rosenfeld, 2008]. Demnach ist die biologische Aktivität von 2mg Aflibercept theoretisch für 83 Tage mit jener von Ranibizumab für 30 Tage vergleichbar (Abbildung 3). Die prognostizierte Wirksamkeit von Aflibercept wurde in der Phase-II-Studie CLEAR-IT bestätigt [Heier et al., 2011] und führte zur klinischen Evaluierung in Phase III-Studien.

Ergebnisse der Phase-III-Studien VIEW-1 und VIEW-2

Aflibercept wurde im sog. VIEW-Studienprogramm („VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD“) untersucht, das zwei randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studien mit identischem Studiendesign umfasst (Abbildung 4) [Heier et al., 2012a].

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren (durchschnittliches Alter 76 Jahre) mit subfovealen CNV-Läsionen (alle Typen) im Rahmen einer AMD. Die VIEW-1-Studie mit 1.217 Patienten wurde in den USA und Kanada durchgeführt, die VIEW-2-Studie mit 1.240 Patienten in Europa, dem asiatisch-pazifischen Raum, Japan und Lateinamerika. Im ersten Jahr der beiden Studien wurden die Patienten entweder mit Ranibizumab in einer Dosierung von 0,5mg alle vier Wochen (0,5q4) oder mit Aflibercept in drei unterschiedlichen Dosierungsschemata behandelt: 0,5mg alle vier Wochen (0,5q4), 2mg alle vier Wochen (2q4) und 2mg alle zwei Monate (2q8) nach einer initialen Phase von drei Injektionen alle vier Wochen.

Der primäre Endpunkt (Wirksamkeitskriterium) der Studien war die statistische Nicht-Unterlegenheit bei jenen mit Aflibercept behandelten Patienten, die nach 52 Wochen ihre Sehschärfe erhalten konnten (Verlust von < 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel), verglichen mit einer monatlichen Therapie mit Ranibizumab. Als Grenzwerte für die



Nicht-Unterlegenheit wurden 10% und für die klinische Äquivalenz 5% gewählt. Sekundäre Endpunkte waren Visusverbesserung, Veränderungen der CNV-Läsionen und der Netzhautdicke sowie persistierende intra- oder subretinale Flüssigkeitsansammlungen in Woche 52 verglichen mit Baseline. Darüber hinaus wurden die Patienten unter Anwendung der 25-Item-Kurzversion des National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) zu ihrer visuellen Funktion und Lebensqualität befragt.

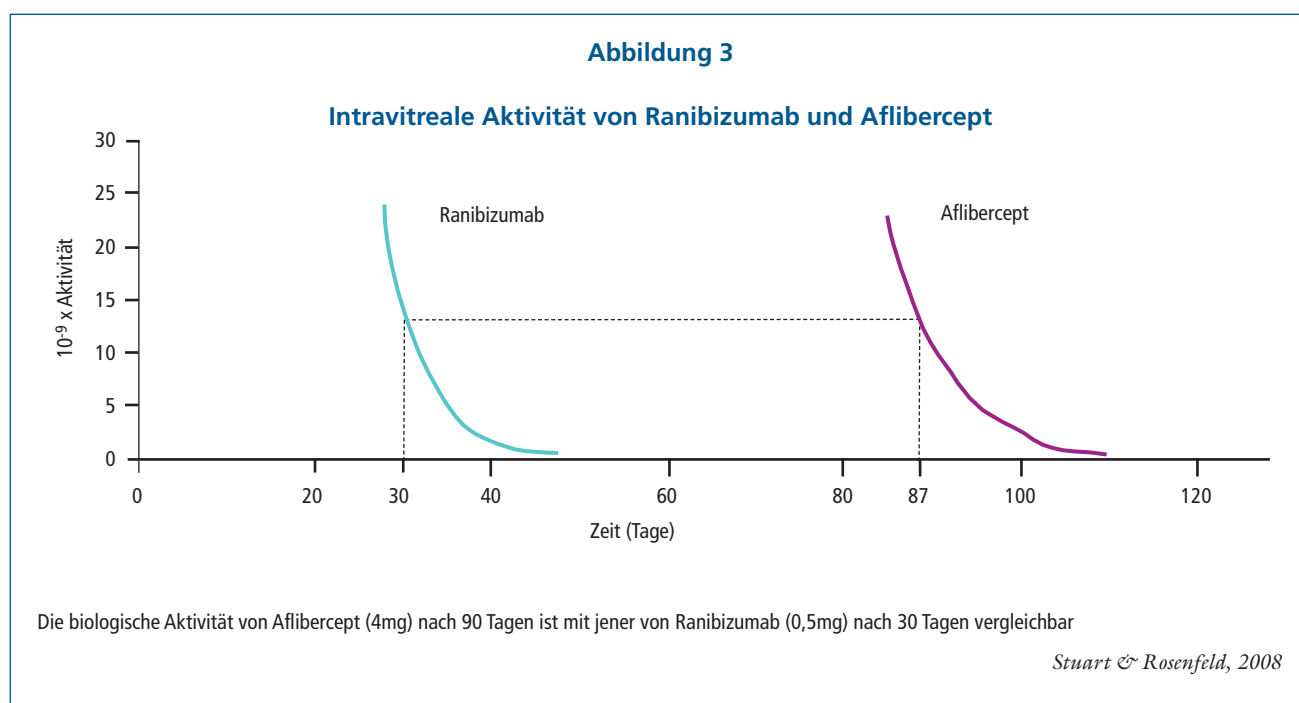
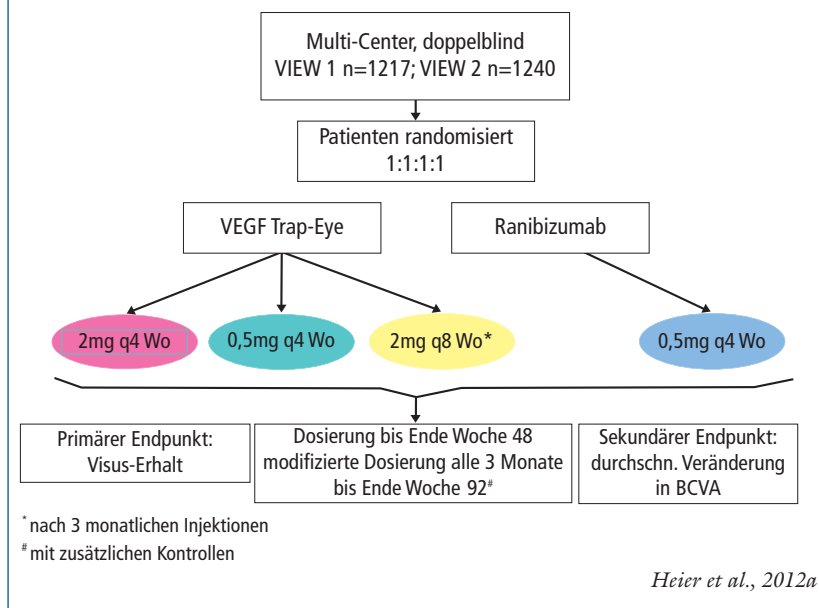


Abbildung 4

Studiendesign von VIEW-1 und VIEW-2



die Patienten in jedem Fall eine weitere Injektion, wobei die Kriterien für eine reaktive Behandlung neue oder anhaltende Flüssigkeitsansammlung, Verlust von ≥ 5 ETDRS-Buchstaben, neue klassische CNV, neue oder anhaltende Leakage oder neue Makulablutung waren. Dabei wurde die Dosierung in mg des ersten Studienjahres beibehalten.

In einer integrierten explorativen 96-Wochen-Analyse konnte der Visus auch im zweiten Studienjahr bei mehr als 90% der Patienten erhalten werden (Abbildung 6) [Heier et al., 2012b]. Die durchschnittliche Verbesserung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn betrug in der Behandlungsgruppe mit 2mg Aflibercept alle zwei Monate nach 96 Wochen 7,6 Buchstaben im Vergleich zu 8,4 Buchstaben nach 52 Wochen.

Die Patienten dieser Gruppe hatten im Verlauf der Studie insgesamt 11,2 Injektionen erhalten, davon 4,2 Injektionen im zweiten Studienjahr (Abbildung 7).

Die Verbesserung der Sehschärfe in der

Behandlungsgruppe mit Ranibizumab alle vier Wochen betrug im Vergleich zum Ausgangswert nach 96 Wochen 7,9 Buchstaben und nach 52 Wochen 8,7 Buchstaben. Durchschnittlich hatten die Patienten dieser Gruppe 16,5 Injektionen erhalten, davon 4,7 im zweiten Studienjahr [Heier et al., 2012b].

In allen Behandlungsgruppen konnte die durchschnittliche Abnahme der Netzhautdicke auch im zweiten Studienjahr aufrechterhalten werden (Abbildung 8). Die leichten Fluktuationen in der Gruppe mit Aflibercept alle zwei Monate im ersten Jahr sind auf die erweiterten Intervalle für eine Wiederbehandlung zurückzuführen, die in der VIEW2-Studie monatlich per OCT gemessen wurden.

Der Anteil der Patienten, die im zweiten Jahr sechs oder

In beiden Studien und für alle drei Behandlungsarme konnte die statistische Nicht-Unterlegenheit von Aflibercept gegenüber Ranibizumab gezeigt werden (Tabelle 1).

In Hinblick auf die sekundären Endpunkte „aktive CNV-Läsionen“ und „Netzhautdicke“ waren in allen Behandlungsarmen Verbesserungen zu beobachten. Des Weiteren waren in einer post-hoc-Analyse mehr als 60% aller Patienten frei von intraretinalen Ödemen und subretinalen Flüssigkeitsansammlungen (Abbildung 5).

Ergebnisse nach 96 Wochen

Im zweiten Studienjahr wurden alle Patienten monatlich untersucht, um festzustellen, ob erneute Injektionen erforderlich waren. Mindestens alle drei Monate erhielten

Tabelle 1

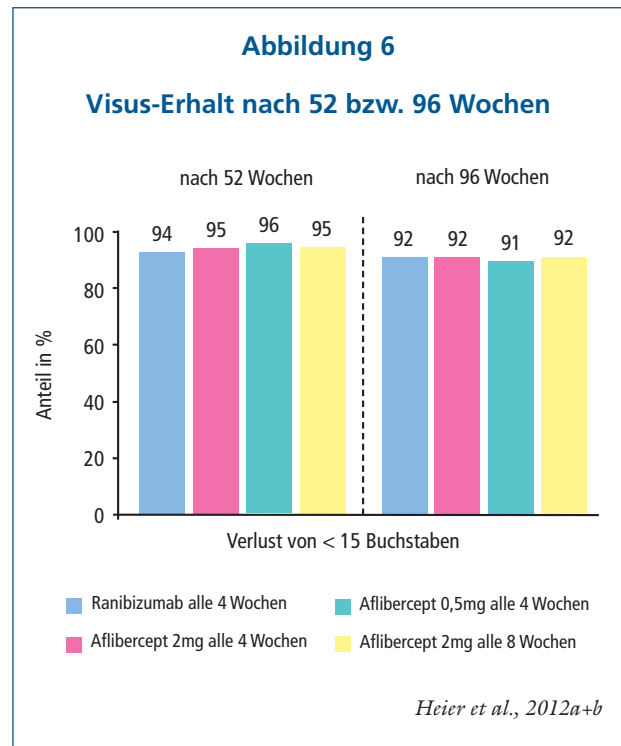
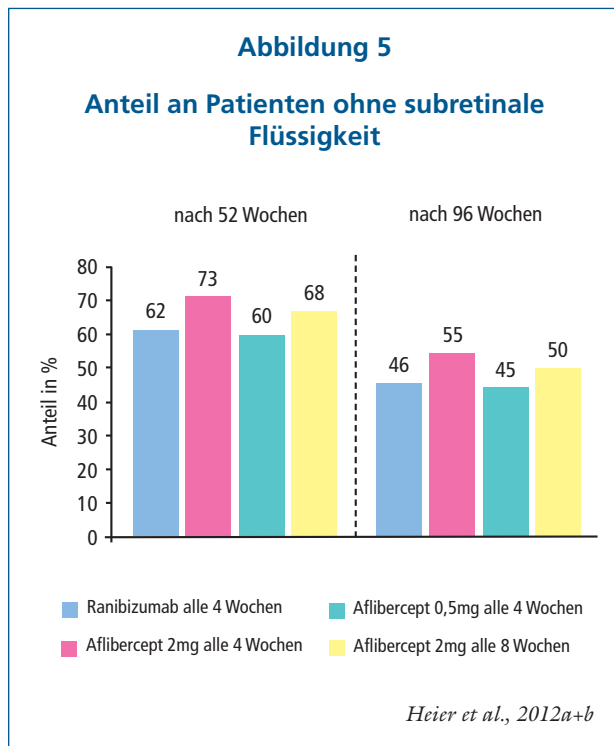
VIEW 1 und VIEW 2 – Ergebnisse nach 52 Wochen

	Ranibizumab 0,5q4	Aflibercept 0,5q4	Aflibercept 2q4	Aflibercept 2q8
<i>Anteil der Patienten mit Erhalt der Sehschärfe*</i>				
VIEW 1	94,4%	95,9%	95,1%	95,1%
VIEW 2	94,4%	96,3%	95,6%	95,6%
<i>Durchschnittliche Verbesserung der Sehschärfe**</i>				
VIEW 1	8,1	6,9	10,9	7,9
VIEW 2	9,4	9,7	7,6	8,9

* durchschnittlicher Anteil der Patienten, die in Woche 52 <15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel gegenüber Baseline verloren hatten
** definiert als durchschnittliche Anzahl an Buchstaben-Gewinn auf der ETDRS-Tafel in Woche 52 gegenüber Baseline

Heier et al., 2012a





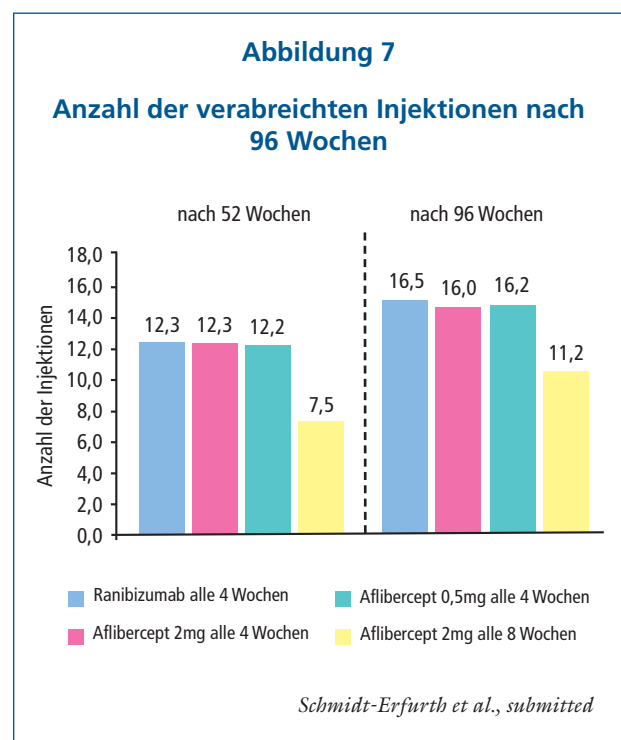
mehr Injektionen benötigten war in der Gruppe mit Afibercept 2mg alle zwei Monate mit 15,9% niedriger als in der Ranibizumab-Gruppe mit 26,5% [Heier et al., 2012b].

Unter den 25% der Patienten mit den meisten Injektionen erhielten jene Patienten, die zuvor mit Afibercept 2mg alle zwei Monate behandelt wurden, im zweiten Jahr durchschnittlich 1,4 Injektionen weniger als die Patienten der Ranibizumab-Gruppe (6,6 versus 8,0 Injektionen). Bei den 25% der Patienten, welche die wenigsten Injektionen erhielten, war die Zahl der Injektionen in beiden Gruppen mit rund drei Injektionen vergleichbar niedrig. Dies entspricht der Mindestzahl der im Studienplan vorgeschriebenen Injektionen im zweiten Jahr [Heier et al., 2012b].

Die VIEW-1- und VIEW-2-Studien bestätigen, dass die Wirksamkeit von Afibercept in einer Dosierung von 2mg alle zwei Monate nach einem Jahr Behandlung auch im zweiten Jahr aufrechterhalten werden kann.

Sicherheit von Afibercept

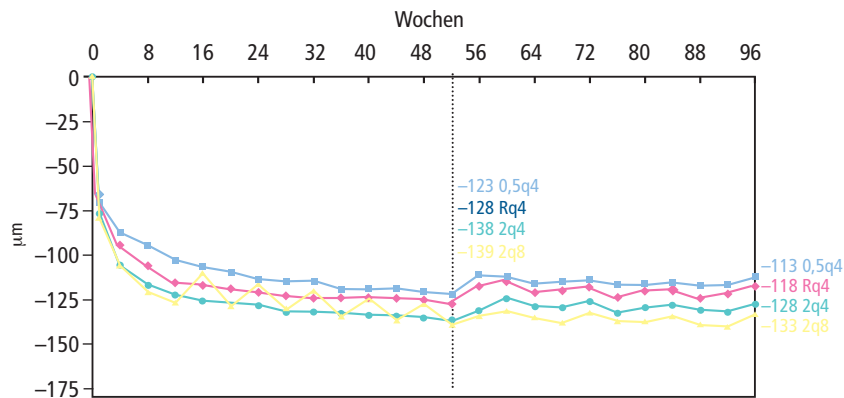
Die Verträglichkeit von Afibercept erwies sich in beiden Studien als generell gut [Heier et al., 2012]. Die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen am Auge war mit jener von Ranibizumab vergleichbar. Am häufigsten wurden Bindehautblutungen, Augenschmerzen, Netzhautblutungen und Mouches volantes registriert. Die Rate an okulären Ereignissen pro 1.000 Injektionen lag für Afibercept insgesamt unter 0,8 und für Ranibizumab bei 1,1. Schwerwiegende systemische unerwünschte Ereignisse außerhalb des Auges waren typisch für Patienten im höheren Alter (Stürze, Lungenentzündung, Herzinfarkt, Vorhofflimmern, Brustkrebs und akutes Koronarsyndrom). Es gab auch hier keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.



Nach der intravitrealen Gabe von 2mg Afibercept wird die Substanz nur langsam systemisch absorbiert und erreicht am zweiten Tag nach der Applikation Plasmaspiegel von 0,02µg/ml (Bereich 0–0,054µg/ml), die nach 7–14 Tagen nicht mehr nachweisbar sind. Die Substanz akkumuliert auch nach wiederholten Gaben alle vier Wochen nicht im Plasma. Die durchschnittliche Plasmakonzentration von freiem Afibercept liegt mehr als das 100fache unter der halb-maximalen Konzentration, die zur Bindung von systemischem VEGF benötigt wird. Systemische pharmakodynamische Auswirkungen sind daher unwahrscheinlich [Regeneron Pharmaceuticals, 2011].

Abbildung 8

Abnahme der Netzhautdicke im Studienverlauf



LOCF: Full analysis set; VIEW 1: OCTs obligatorisch bei Einschluss in die Studie und in Woche 4, 12, 24, 36 und bei allen Kontrollen in den Wochen 52 bis 96; VIEW 2: OCTs obligatorisch bei allen Kontrollen

Heier et al., 2012a+b

THERAPEUTISCHE SITUATION IN DER PRAXIS

Injektionsintervalle von zwei Monaten ohne die Notwendigkeit, zwischenzeitlich den Patienten zu kontrollieren oder weitere Injektionen zu applizieren, könnten die Belastung für Patienten deutlich reduzieren und auch entscheidend zur Compliance beitragen.

„Real Life“-Untersuchungen zum therapeutischen Vorgehen in der klinischen Praxis haben gezeigt, dass generell untertherapiert wird und die Ergebnisse der CATT-Studie mit den derzeit etwa sieben Injektionen im ersten Jahr nicht erreicht werden [Cohen et al., 2009].

In der LUMIERE-Studie, die über 500 Patienten multizentrisch über ein Jahr verfolgte, wurden lediglich 4% aller Patienten überhaupt kontinuierlich kontrolliert [Oubraham et al., 2011].

Um optimale Behandlungsergebnisse erzielen zu können, sind jedoch eine engmaschige Kontrolle und regelmäßige Behandlung von Bedeutung.

Therapie der AMD in Österreich

Basierend auf dem Technology Appraisal Guidance [2011] des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien kann man in Österreich für das Jahr 2010 von einer Prävalenz von mehr als 12.000 und von einer jährlichen Inzidenz von rund 3.500 Betroffenen pro Jahr ausgehen [Nice, 2012]. Während im Jahr 2008 in Österreich 20.858 IVOMs durchgeführt wurden, stieg diese Zahl im Jahr 2011 auf 36.938 an [Bundesministerium für Gesundheit & Statistik Austria, 2012]. Nimmt man das Protokoll der CATT-Studie als Behandlungsstandard, so wurden im Jahr 2011 nur

21% der Betroffenen in Österreich State-of-the-Art-gerecht behandelt [Vavrovsky & Kieselbach, 2012].

Bei einer Prävalenz von 0,0016 (13.552 Betroffene) würde dies für österreichische Patienten gemäß dem CATT-Protokoll 149.069 erforderliche OCT-Kontrollen pro Jahr bedeuten. Doch in der täglichen Praxis zeigt sich ein eklatanter Mangel an Ressourcen: Die Wartezeiten für einen Kontrolltermin sind ebenso wie die Abstände zwischen den Untersuchungen zu lang, so dass mit jedem Behandlungsjahr die Anzahl der Injektionen sinkt; bereits ab dem zweiten Jahr werden nur mehr rund drei Injektionen pro Jahr durchgeführt, wodurch ein Visuserhalt über die Zeit – entsprechend den Phase-III-Studien mit den bisherigen Anti-VEGF-Therapien – nicht mehr gewährleistet ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Die beiden Phase-III-Studien VIEW-1 und VIEW-2 belegen, dass die Wirksamkeit von Aflibercept in einer Dosierung von 2mg alle zwei Monate nach einem Jahr Behandlung auch im zweiten Jahr aufrechterhalten werden kann.

Alle großen prospektiven Studien zu Ranibizumab und Bevacizumab zeigten, dass monatliche Injektionen der einzig sichere Weg sind, mit diesen Substanzen einen Visusgewinn über die Zeit zu erhalten. Aufgrund des aufwändigen Patientenmanagements sind monatliche Behandlungen in der Praxis nicht konsequent durchführbar, der volle Nutzen der Behandlung kann somit dem Großteil der Patienten nicht zugute kommen. In der Praxis haben sich daher mit den bisher verfügbaren Substanzen PRN-Regimes etabliert [Fung et al., 2007; Keane et al., 2011].

Allerdings war in der CATT-Studie der Wechsel von monatlichen Behandlungen zum OCT-basierten PRN-Regime, wie dies in den meisten PRN-bedarfsorientierten Studien empfohlen wird, im zweiten Jahr mit einem signifikanten Verlust an Sehschärfe verbunden ($p=0,03$; -2,2 Buchstaben). Zudem waren nur 19% der Patienten frei von subretinalen Flüssigkeitsansammlungen ($p<0,0001$).

Mit Aflibercept ist jedoch nach 3-monatlichen Injektionen ein Injektionsintervall von 2 Monaten bei anhaltender Wirksamkeit in Hinblick auf Erhalt der Sehschärfe und anatomische Verbesserungen sowie Krankheitskontrolle möglich, ohne dass im injektionsfreien Intervall OCT-basierte Kontrollen erfolgen müssen. Somit könnte die Therapie der feuchten Makuladegeneration mit Aflibercept durch den zweimonatlichen Injektions-Rhythmus den medizinischen und organisatorischen Aufwand des Patientenmanagements entscheidend reduzieren. Dies bedeutet nicht nur für die behandelnden Ärzte eine wesentliche Erleichterung, sondern auch für die Patienten und ihre Familien.

Literatur

- Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a non-human primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:66-71
- Ahlers C, Götzinger E, Pircher M, Golbaz I, Prager F, Schütze C, Baumann B, Hitzzenberger CK, Schmidt-Erfurth U. Imaging of the retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration using polarization-sensitive optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):2149-57
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1):57-65
- Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Jan 23. [Epub ahead of print]
- Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2009;148:409-13
- Ferrara N, D'Amico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of Ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor, antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:850-870
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-583
- Funk M, Karl D, Georgopoulos M, Benesch T, Sacu S, Polak K, Zlabinger GJ, Schmidt-Erfurth U. Neovascular age-related macular degeneration: intraocular cytokines and growth factors and the influence of therapy with ranibizumab. *Ophthalmology* 2009;116(12):2393-9
- Geitzenauer W, Hitzzenberger CK, Schmidt-Erfurth UM. Retinal optical coherence tomography: past, present and future perspectives. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(2):171-7
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N.Engl.J.Med* 2004;351:2805-2816
- Grisanti S, Tatar O. The role of vascular endothelial growth factor and other endogenous interplayers in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:372-90
- Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, et al. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor Trap-Eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology* 2011;118(6):1098-1106
- Heier JS, Brown DM, Chong V, et al; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups*. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-2548 [2012a]
- Heier JS, and VIEW 1 and VIEW2 Investigators. 96 Weeks Results from the VIEW 1 and VIEW 2 Studies: Intravitreal Aflibercept Injection versus Ranibizumab for Neovascular AMD Shows Sustained Improvements in Visual Acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53: E-Abstract 6962.[2012b]
- Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2002;99:11393-98
- Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2008;358:2606-17
- Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:1868-75
- Keane PA, Tufail A, Patel PJ. Management of neovascular age-related macular degeneration in clinical practice: initiation, maintenance, and discontinuation of therapy. *J Ophthalmol* 2011;2011:752543
- Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-43
- Lommatzsch A, Wasmuth S, Pauleikhoff D, Holz FG, Bird AC. Histopathologie. In: Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC (Hsg.) *Altersabhängige Makuladegeneration*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011; S80-102
- Martin DF MM, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Comparison of Age-related macular degeneration Treatment Trials (CATT) Studie; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98
- Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13
- Oubraham H, Cohen SY, Malbrel C, Mimoun G, Zouriani A. The LUMIERE study; changes in visual acuity in patients with wet AMD treated with ranibizumab in real-life conditions of use in France. Poster presented at: Association for Research in Vision and Ophthalmology meeting; 2011; Fort Lauderdale, Fla.
- Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, Rafique A, Rosconi MP, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012;15(2):171-85
- Penn JS, Madan A, Caldwell RB, et al. Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:331-71
- Rakic J, Lambert V, Devy L, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3186-93
- Regeneron Pharmaceuticals, Inc. VEGF Trap-Eye (aflibercept ophthalmic solution) Ophthalmologic Drugs Advisory Committee. June 17, 2011. Abrufbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM259143.pdf>
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-9
- Sadda SR, Stoller G, Boyer DS, et al. Anatomical benefit from ranibizumab treatment of predominantly classic neovascular age-related macular degeneration in the 2-year anchor study. *Retina* 2010;30:1390-9
- Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118(5):831-9
- Schmidt-Erfurth U, Pollreis A, Mitsch C, Bolz M. Antivascular endothelial growth factors in age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol* 2010;46:21-38
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Victor Chong V, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: 96 Week Results of the VIEW Studies. *Ophthalmology* submitted
- Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. *Br J Ophthalmol* 2008;92:667-8
- Vavrovsky A, Kieselbach G. Outcome analysis of intravitreal injections for wAMD in Austria. ISPOR 17th Annual Meeting 2012, PNIII; Abstract
- Wang JJ, Rohtchina E, Lee AJ, et al. Ten year incidence and progression of age related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:92-8

Experten-Meinungen



Univ.Prof. Dr. Ursula
SCHMIDT-ERFURTH

Vorständin Univ.Prof. Dr. Ursula Schmidt-Erfurth, Wien

Das Forschungsteam der Universitäts-Augenklinik war maßgeblich an der Entwicklung der neuen Substanz beteiligt: Das klinische Studienzentrum hat nun bereits seit über zwei Jahren klinische Erfahrungen mit Aflibercept sammeln können, das Vienna Reading Center hat die OCT-Befunde von 1240 Patienten aus vier Kontinenten analysiert. Für viele Patienten, insbesondere solche mit aggressivem Verlauf, ist das Wirkungsprofil von Aflibercept eine vielversprechende Option.

Univ.Prof. Dr. Nikolaos E. Bechrakis, FEBO, Innsbruck

Die Einführung von Aflibercept stellt einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Behandlung der feuchten AMD dar. Durch diese Behandlung kann eine gleichwertige Wirksamkeit mit Reduktion der erforderlichen Behandlungen erzielt werden und stellt somit eine wesentliche Erleichterung sowohl für den Patienten als auch für das Gesundheitssystem dar.



Univ.Prof. Dr. Nikolaos
BECHRAKIS

Dr. Peter Datlinger, Oberpullendorf

Im Burgenland haben wir ein extramural/intramurales Modell der Betreuung unserer Patienten mit feuchter AMD etabliert. Erstuntersuchung und Follow-up inklusive OCT-Monitoring laufen über den niedergelassenen Bereich, Angiographie und IVOM-Therapien werden in der Tagesklinik für Augenheilkunde im KH Oberpullendorf durchgeführt. Seit Jahren verfolgen wir ein konsequentes PRN-basiertes Behandlungsschema der Anti-VEGF-Therapie mit monatlichen Visus-, Fundus- und OCT-Kontrollen.

Spannend wird sein, ob wir im klinischen Alltag die Studienergebnisse umsetzen und so den medizinischen Aufwand und die Belastung für die Betroffenen nahezu halbieren können.



Dr. Peter DATLINGER



OA Univ.Doiz.
Dr. Stefan EGGER

OA Univ.Doiz. Dr. Stefan Egger, Salzburg

Sollten sich die Studienergebnisse auch in der täglichen klinischen Praxis widerspiegeln, so würde durch die Reduktion der notwendigen IVOMs eine deutliche Entlastung der betroffenen Patienten zu erreichen sein.

Prim. Univ.Prof. Dr. Yosuf El-Shabrawi, Klagenfurt

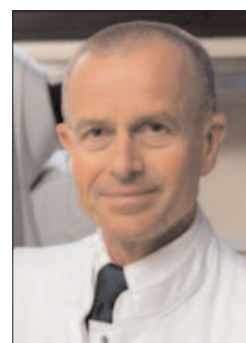
Auf Grund der demographischen Entwicklung ist mit einer weiteren massiven Zunahme sowohl in der Diagnostik als auch der Anzahl an Therapien zu rechnen. Jede signifikante Reduktion in diesen Gebieten ist daher wichtig.

Univ.Prof. Dr. Gerhard F. Kieselbach, Telfs

Die Möglichkeit weniger oft zu injizieren senkt das Risiko einer – wenn auch selten – Endophthalmitis.



Prim. Univ.Prof. Dr. Yosuf
EL-SHABRAWI



Univ.Prof. Dr. Gerhard F.
KIESELBACH

Experten-Meinungen



Priv.Do. Dr. Katharina
KREPLER

Priv.Do. Dr. Katharina Krepler, Wien

Mit der Zulassung von Aflibercept steht uns ein weiteres wirkungsvolles Medikament zur Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration zur Verfügung. Die Strategie, die Intervalle zwischen den Behandlungen zu verlängern, ist sicher ein Schritt in die richtige Richtung.

Dr. Astrid Polak, Wien

Zweimonatliche OCT-Kontrollen ohne die Sorge eines neuerlich auftretenden Rezidivs im Intervall würde die Situation für Patienten und Ärzte in der Ordination entscheidend verbessern.



Dr. Astrid POLAK



Prim. Univ.Prof. Dr. Siegfried
PRIGLINGER

Prim. Univ.Prof. Dr. Siegfried G. Priglinger, FEBO, Linz

Mit der Reduktion der intravitrealen Injektionen durch einen zweimonatlichen Injektions-Rhythmus bei unverändertem Therapieerfolg erscheint Aflibercept als eine wesentliche Erleichterung sowohl für die Patienten als auch für die behandelnden Ärzte.

Ass.Prof. Priv.Do. Dr. Stefan Sacu, Wien

Anti-VEGF Medikamente haben sich in den letzten Jahren als Therapie der Wahl zur Behandlung von exsudativen Makulopathien etabliert. Ein großer Nachteil dieser Therapieform ist nach wie vor die hohe Untersuchungs- und Wiederbehandlungsfrequenz. Basierend auf den Zulassungsstudien mit 2-monatlichem Behandlungsintervall könnte die Anwendung von Aflibercept zu einer Reduktion der Anzahl an Visiten und Wiederbehandlungen führen und damit einen positiven Effekt auf das Gesundheitssystem haben. Unabhängig davon werden laufende Studien etwaige Unterschiede zwischen neuen (inklusive in Entwicklung stehenden) und bereits etablierten Anti-VEGF-Medikamenten untersuchen.



Ass.Prof. Dr. Stefan SACU



Prim. Univ.Prof. DDr.
Ulrich SCHÖNHERR

Prim. Univ.Prof. DDr. Ulrich Schönherr, FEBO, Linz

Wir erhoffen uns von Aflibercept eine Reduktion der Behandlungsanzahl zur Entlastung der Patienten und auch der behandelnden Ärzte.

Dr. Michael Tittl, Wien

Meine ersten Erfahrungen in der Anwendung von Aflibercept sind sehr erfreulich, da erstens tachyphylaktische „lost patients“ wieder ein starkes therapeutisches Ansprechen zeigen, der Grauschleier geringer wird und die Kontrastempfindlichkeit ansteigt. Zudem dürfte sich das Wiederbehandlungsintervall tatsächlich deutlich elongieren. Wirkungsstärke und -dauer sprechen eindeutig für dieses Präparat. Sicherheit und Handhabung des Präparats sind problemlos und ich muß somit meinen Applikationsalgorithmus nicht modifizieren.



Dr. Michael TITTL

