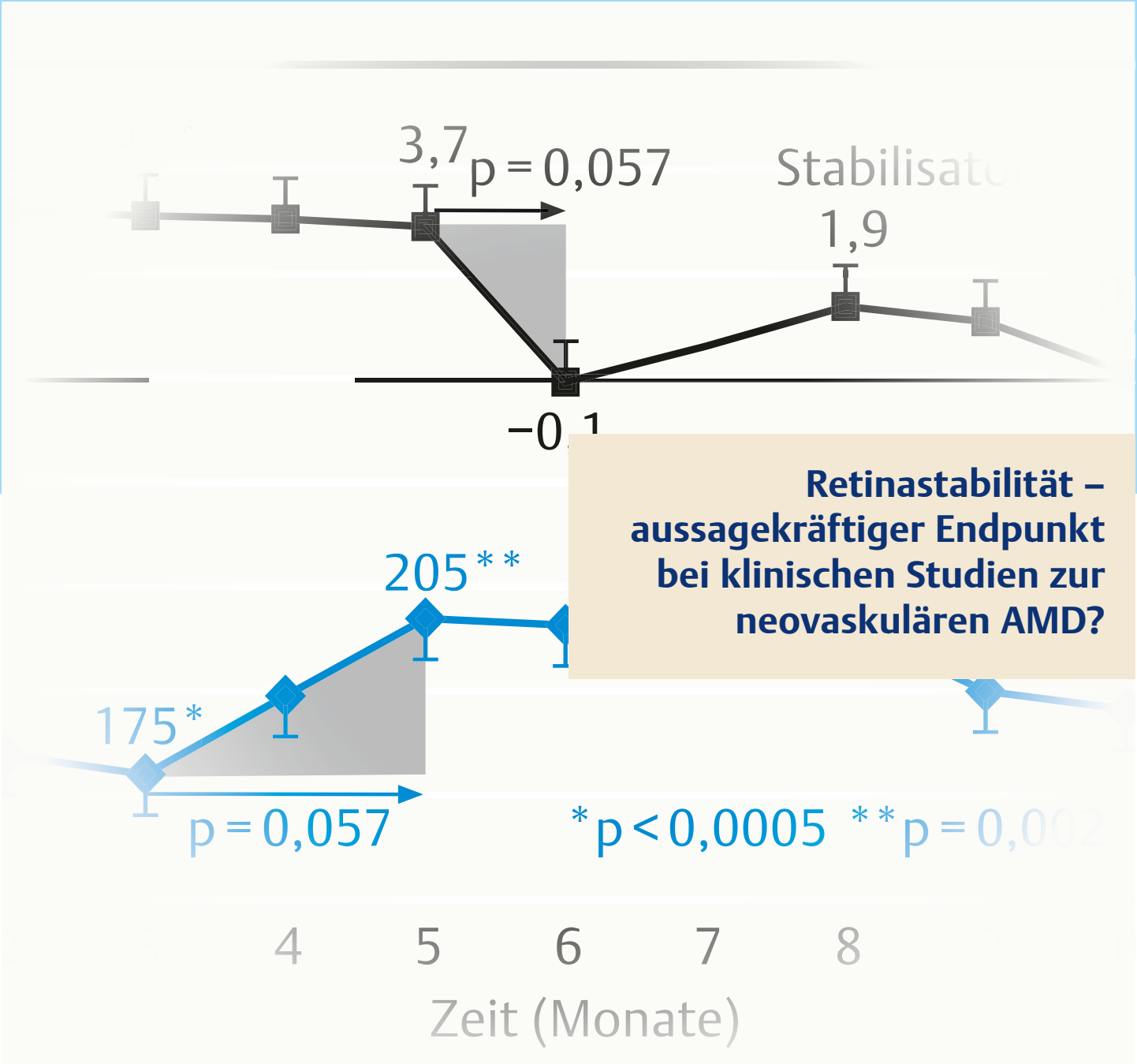
BLICKPUNKT MEDIZIN

Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde




**Retinastabilität – aussagekräftiger Endpunkt bei klinischen Studien zur neovaskulären AMD?**

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Thieme

Thieme

# Retinastabilität – aussagekräftiger Endpunkt bei klinischen Studien zur neovaskulären AMD?

**Zur Behandlung der feuchten oder neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) mit anti-VEGF Therapien existieren derzeit mehrere Therapieschemata. Neben dem Visus wird auch die Morphologie der Retina zur Beurteilung des Therapieerfolgs herangezogen. Erstmals wurde jetzt in der aktuellen europäischen Open-Label-Studie SALT in 10 Ländern der primäre Endpunkt der „Retinastabilität" verwendet. Die Studie soll neue Erkenntnisse bringen, ob dieser „neue Endpunkt" in der klinischen Evaluation eine Relevanz für die Therapie besitzt.**

Zur Behandlung der neovaskulären AMD stehen derzeit mit Ranibizumab (Lucentis®) und Aflibercept (Eylea®) 2 zugelassene Präparate der 1. Wahl zur Verfügung. Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) legte in Kooperation mit der Retinologischen Gesellschaft und dem Berufsverband der Augenärzte Deutschlands im November 2014 folgende Beurteilung der verschiedenen Behandlungsstrategien vor [2]: Die ursprüngliche kontinuierliche Therapie (Ranibizumab monatlich, Aflibercept initial 3 × monatlich danach alle 2 Monate) über 24 Monate, die in den Zulassungsstudien verwendet wurde, zeigte sich den individualisierten Alternativschemata hinsichtlich der Wirksamkeit als nur geringfügig überlegen. Gleichzeitig bedeuteten die ursprünglichen Strategien eine Überdosierung bei vielen Patienten und eine signifikante Erhöhung des kumulativen Endophthalmitisrisikos. Ferner scheint das Progressionsrisiko einer begleitenden geografischen Atrophie erhöht. Außerdem lagen diesen Strategien keine sinnhaft benennbaren oder geprüften Kriterien für eine Beendigung der Therapie zugrunde.

Erste klinische Daten (CATT-Studie) zeigten [3], dass der Visusverlauf bei einem Wechsel von der kontinuierlichen Therapie auf ein individualisiertes Schema, das die Netzhautdicke (gemessen mit Spectral-Domain optic Coherence Tomography, SD-OCT) als Kriterium für eine erneute Therapiegabe (PRN, „pro re nata") definierte, mit dem Visusverlauf einer von Anfang an individualisierten Therapie identisch war.

Weitere oder erneute Visusminderungen als alleiniges Wiederbehandlungskriterium sind nach aktueller Datenlage gegenüber den morphologischen Kriterien in Bezug auf die Früherkennung einer Läsionsaktivität deutlich unterlegen.

## Morphologie der Retina als Kriterium für Wiederbehandlung

Aktuelle individualisierte Behandlungsschemata geben feste Kontrollintervalle vor, zu denen dann die Messung der morphologischen Kriterien der Retina mittels SD-OCT erfolgt. Die Ergebnisse werden dann als zentrales Instrument zur Verlaufsbeurteilung der CNV bzw. zur Entscheidung über eine neuerliche Medikamentengabe verwendet. Bei der Messung der morphologischen Kriterien fließen folgende Parameter für die „Aktivität" der CNV ein:

- Präsenz von subretinaler Flüssigkeit
- Persistenz oder Zunahme einer diffusen Netzhautverdickung
- Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume
- Zunahme einer serösen Pigmentepithelabhebung.

## Treat & Extend vs. PRN-Schema

Die von der DOG empfohlenen Behandlungsstrategien umfassen sowohl das PRN-Schema als auch das „Treat & Extend"-Schema, jeweils mit Fundus- und SD-OCT-Kontrollen: Beim PRN-Schema erfolgen üblicherweise nach einer initialen Behandlung zunächst monatliche Kontrollen mit einer evtl. Behandlung.

Das „Treat & Extend"-Schema besteht aus einer monatlichen Injektion bis zum Erreichen einer inaktiven Läsion. Danach wird auch eine inaktive Läsion behandelt, das Kontrollintervall jedoch um je 2 Wochen verlängert. Bei weiterer Inaktivität wird das Kontrollintervall immer jeweils um weitere 2 Wochen verlängert. Bei erneuter Aktivität der Läsion hingegen wird erneut behandelt und das Kontrollintervall wieder verkürzt.

Die Datenlage für das PRN-Schema mit morphologischen Kriterien ist wissenschaftlich stringenter [3, 4].

**ZITAT**

**(Prof. A. J. Augustin, Städtisches Klinikum Karlsruhe)**

**Pathologie der neovaskulären AMD**

Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) bilden die äußere Blut-Retina-Schranke. Diese verhindert, dass extrazelluläre Flüssigkeit, die normalerweise aus der Choriokapillaris austritt, in den subretinalen Raum gelangt. Dieser subretinale Raum zwischen RPE und sensorischer Retina beinhaltet daher normalerweise keine Akkumulation von Flüssigkeit [1].

Die exsudative AMD wird durch eine chorioidale Neovaskularisation (CNV) verursacht. Diese hat ihren Ursprung in der Choriokapillaris und kann aufgrund eines Defekts der Bruchmembran, die unter dem RPE liegt, weiter wachsen. Stimuliert wird dieses Gefäßwachstum durch einen Überschuss des vaskulären Endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF-A).

Der Sehverlust bei einer CNV entsteht durch den Austritt von Blut und Serum unter die Retina (subretinale Flüssigkeit), in die Retina (Makulaödem) und/oder unter das RPE (Pigmentepithelabhebung).

Während diese Flüssigkeitsakkumulation potenziell reversibel ist, führt eine persistierende Akkumulation schließlich zum Verlust von Photorezeptoren und RPE, der Ausbildung einer disziformen Narbe und einem permanenten Sehverlust [1].

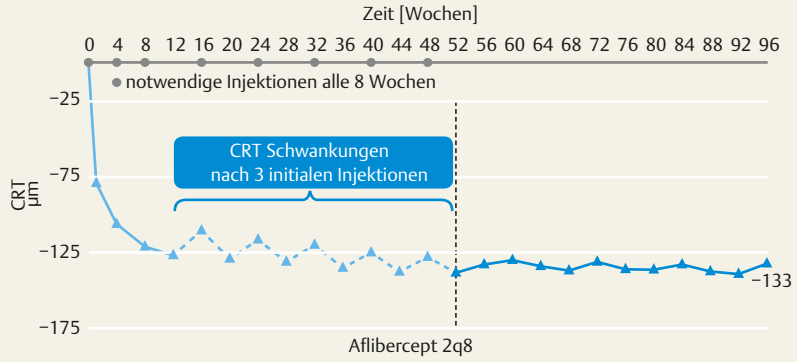
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

## Retinastabilität und klinischer Outcome

Die post-hoc-Analysen bereits verfügbarer Daten aus klinischen Studien wie VIEW, DA VINCI, EXCITE und CATT hatten bereits nahegelegt, dass eine Korrelation zwischen Retinadicke und Visus existiert, wobei Veränderungen der Morphologie bereits vor Funktionsveränderungen (Visus) bemerkbar sind. Die Auswertung der entsprechenden Resultate der VIEW-Studie zeigte beispielsweise, dass bei Gabe von Aflibercept alle 8 Wochen der Anstieg der Netzhautdicke gegenüber dem Anfangswert (vor Therapiebeginn) ausgeprägter war als unter monatlicher Gabe von Aflibercept oder Ranibizumab (▶ **Abb. 1**) [5, 6].

## Direkte Korrelation zwischen Netzhautdicke und Visus

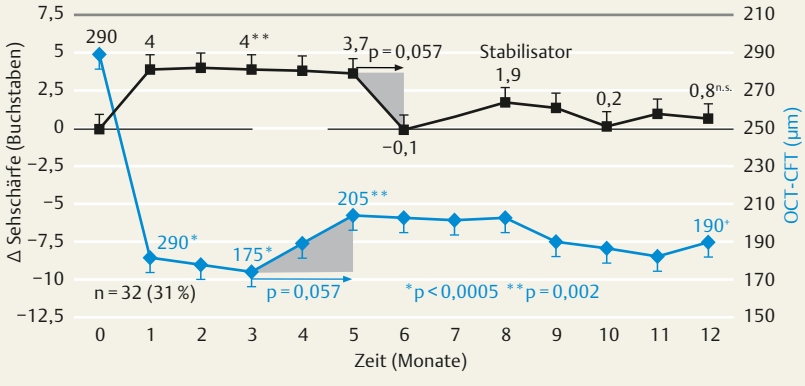
In der EXCITE-Studie verglich man die monatliche Gabe von Ranibizumab mit der 3-Monats-Gabe. Im 3-monatigen Behandlungsschema führte die ausgeprägtere Zunahme der Netzhautdicke zu einem deutlich schlechteren Visusergebnis [7].
In all diesen Studien wurde während der monatlichen Kontrollen eine direkte Korrelation zwischen zunehmender Netzhautdicke und abfallendem Visus beobachtet.
Weitere Daten aus einer retrospektiven, nicht vergleichenden Fallserie von 104 Patienten mit feuchter AMD, die in einem Schweizer Zentrum ausschließlich mit Ranibizumab 0,5 mg behandelt wurden und mind. 2 Injektionen bis Monat 2 und danach monatliche Nachuntersuchungen bis Monat 12 erhielten, zeigten eine Korrelation zwischen Injektionszeitpunkt, Visus und Retinadicke [8]. Der Anfangsvisus der Patienten lag zwischen 0,3 und 1,3 logMAR (70 bis 20 Buchstaben auf der Skala der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS). Basierend auf dem Visusgewinn zum Zeitpunkt 12 Monate, unterteilte man die Patienten in die folgenden 3 Subgruppen: „Gewinner“ (Visusgewinn > 5 Buchstaben), „Verlierer“ (Visusverlust von > 5 Buchstaben) sowie „stabile Patienten“ (Visusunterschied ± 5 Buchstaben). Der initiale Visusgewinn unter der monatlichen Injektion während der ersten 2 Monate (Zeitpunkt 0, Monat 1 und 2) nahm in der Gruppe der „stabilen Patienten“ ab Monat 5 wieder ab. Zuvor hatte man die Behandlungsintervalle ab Monat 3 vergrößert. In der Folge hatte die durchschnittliche Netzhautdicke ab Monat 3 bis Monat 5 wieder um ca. 30 µm zugenommen. Obwohl der Visus ab Monat 8 wieder um 2 Buchstaben zulegte, konnte der anfänglich erzielte Visusgewinn von 4 Buchstaben nicht mehr erreicht werden (▶ **Abb. 2**). Die Autoren folgerten hieraus, dass im Gegensatz zu dem in der PrONTO-Studie postulierten höheren Schwellenwert von 100 µm [10], bereits eine leichte Zunahme der Netzhautdicke um 15–30 µm eine kritische, den Visusgewinn beeinflussende Grenze darstellt. Die strikte monatliche Kontrolle von Patienten, v. a. im 1. Jahr der Therapie wird somit dringend empfohlen.




▶ **Abb. 1** VIEW Studie: 2-Jahres Daten zu Fluktuationen der Retinadicke bei AMD-Patienten (Medikamentenapplikation: 8-wöchentlich Aflibercept 2 mg); mod. nach [10].

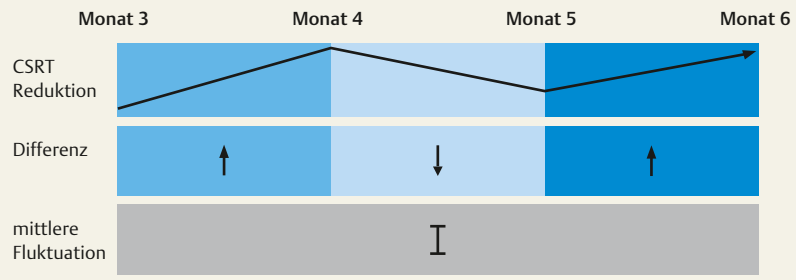
## Aktuelle Studie: SALT

Derzeit findet eine multizentrische, randomisierte, Open-Label Phase-IV-Studie in 10 europäischen Ländern statt, in der man die Wirksamkeit von Ranibizumab (PRN-Gabe) gegenüber Aflibercept (8-wöchentliche Gabe) auf die Stabilität der Netzhautdicke bei Patienten mit feuchter AMD untersucht. Es soll geprüft werden, wie sich die Retinafluktuation (Häufigkeit der An- und Abschwellung der Retina) auf die Visusentwicklung auswirkt. Insgesamt nehmen 712 Patienten in 64 Zentren teil. Die erhobenen Daten zur Retinafluktuation werden zentral in einem spezialisierten Zentrum ausgewertet. Primärer Endpunkt der Studie ist die Stabilität der Retinadicke im Zeitraum zwischen Monat 3 und Monat 6, ein weiterer sekundärer Endpunkt ist der Visus zum Zeitpunkt Monat 12. Primäres Ziel der Studie ist, die Auswirkungen beider Therapien auf die Retinastabilität zu vergleichen. Die Stabilität der Retinadicke wird dabei anhand der mittleren Fluktuationen der Netzhautdicke im zentralen Subfeld (Central Subfield Retina Thickness, CSRT) zwischen Monat 3 und Monat 6 beurteilt. Die Fluktuationswerte ergeben sich aus der




▶ **Abb. 2** „Stabile Patienten“ mit einem Visusunterschied von ± 5 Buchstaben zum Zeitpunkt 12 Monate im Vergleich zum Ausgangswert Korrelation Injektionszeitpunkt, Visus und Retinadicke (CFT = central fovea thickness) unter Ranibizumab; mod. nach [8].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.




▶ **Abb. 3** Stabilität der Retina zwischen Monat 3 und 6; mod. nach [11].

Differenz der entsprechenden CRST-Einzelwerte zwischen den konsekutiven Monaten 3–4, 4–5 und 5–6 (▶ **Abb. 3**).
Sekundäres Ziel der Studie ist es, die Korrelation zwischen funktionellen Parametern und den Retina-Stabilitätsparametern zu beurteilen. Letztere wurden als signifikante Fluktuationen in der zentralen Retinadicke im SD-OCT bis Monat 6 definiert. Weitere Forschungsziele umfassen u. a. die Fragestellungen, wie sich die Morphologie der Retina (Drusen, Blutungen) bzw. deren Integrität verändert (Fibrosen, Atrophie, ellipsoide Zone), welche systemischen Biomarker erhöht sind, welche genetischen Polymorphismen mit nAMD korrelieren und wie sich der Visus in 12 Monaten entwickelt (▶ **Tab. 1**). Eine Auswertung des primären Endpunkts hat ergeben, dass sich die Stabilität der Retinadicke in den untersuchten Gruppen unterscheidet. Die Retinadicke zu Beginn der Studie beeinflusste die Fluktuationen zwischen Monat 3 und Monat 6. Die erhobenen Sicherheitsdaten waren für beide Wirkstoffe und Therapiestrategien vergleichbar. Die 12-Monats-Ergebnisse der SALT-Studie werden für das 3. Quartal 2017 erwartet [8].

## Ausblick

Die SALT-Studie ist ein weiterer wichtiger Schritt auf dem Weg zum besseren Verständnis des pathologischen Geschehens bei AMD sowie der Effekte aktueller Therapien und Anwendungsschemata auf die Struktur der Retina. Sollte sich die Messung der Retinafluktuation als wegweisender Indikator für deren mögliche irreversible Schädigung und eine negative Entwicklung des Visus erweisen, könnte dies eine wichtige Hilfestellung für eine optimierte und individuelle Therapie darstellen.

## Literatur

[1] Kanski JJ (ed). Klinische Ophthalmologie. Lehrbuch und Atlas. 6. Auflage, München 2008; 644–651
[2] Stellungnahme der DOG, der Retinologischen Gesellschaft und des BVA: Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien, November 2014; URL: http://www.dog.org/?cat=7#9
[3] Jaffe GJ et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011; 364: 1897–1908
[4] Ho AC et al. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2014; 121: 2181–2192
[5] Heier JS et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012; 119: 2537–2548
[6] Regeneron Pharmaceuticals, Inc. VEGF Trap-Eye (aflibercept ophthalmic solution) Briefing Document. URL: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Dermatologic and Ophthalmic Drugs Advisory Committee/UCM259143.pdf
[7] Schmidt-Erfurth U et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. Ophthalmology 2011; 118: 831–839
[8] Gerding H et al. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. Arch Clin Exp Ophthalmol 2011; 249: 653–662
[9] Fung AE 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
[10] Schmidt-Erfurth U et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration. Ninety-Six Week Results of the VIEW Studies. Ophthalmology 2014; 121: 193–201
[11] Novartis Lunchsymposium, AAD, 19.03.2017, „Ranibizumab – ins zweite Jahrzehnt“

▶ **Tab. 1** Morphologische Parameter, die im Rahmen der SALT-Studie erhoben werden.

| geplante Analyse SALT-Studie: Parameter | |
|---|---|
| Retinadicke zentrales Subfeld (µm): Durchschnitt (SD), Median, min/max | Vorhandensein von Blutungen – n (%) |
| Vorhandensein anderer Erkrankungen – n (%) | Vorhandensein Makulaödem – n (%) |
| andere Erkrankungen – n (%): chorioretinale Atrophie, retinale Dystrophie, Naevi | Vorhandensein zystoide Räume – n (%) |
| Vorhandensein von CNV Leckagen – n (%) | Vorhandensein subretinaler Flüssigkeit – n (%) |
| Art der Läsionen – n (%): klassisch, minimal klassisch, okkult | Vorhandensein hyporeflektiver Punkte – n (%) |
| Lokalisation der CNV Läsion (-foveal) – n (%): subfoveal, juxtafoveal, extrafoveal | Abhebung des Pigmentepithels – n (%) |

## Impressum

**Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde**
234. Band, Heft 8, August 2017

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.

Berichterstattung: Dr. Patricia Buchholz
Redaktion: Lisa Rosenbecker, Joachim Ortleb, Stuttgart
Titelbild: mod. nach [8]
**Eine Sonderpublikation unterstützt von Novartis Pharma, Nürnberg.**

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2017 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

1072145

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.