



Berufsverband der Augenärzte
Deutschlands e.V.



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft e.V.

Die wissenschaftliche Gesellschaft
der Augenärzte

Stellungnahme

**der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,
der Retinologischen Gesellschaft und
des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

**zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei
pathologischer Myopie**

28.03.2010

Einleitung und Vorbemerkung

Die chorioidale Neovaskularisation (CNV) ist eine der visusbedrohendsten Komplikationen bei der pathologischen Myopie. Früher stand bei extrafovealer Lage die Laserkoagulation therapeutisch im Vordergrund¹⁵. Diese konnte aber nur selten eingesetzt werden und hatte häufig Rezidive, so dass die PDT als weiterer Therapiefortschritt angesehen werden konnte²¹. Seit der Einführung der intravitrealen Medikamenteneingabe mit VEGF-Inhibitoren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der chorioidalen Neovaskularisation bei pathologischer Myopie nochmals verbessert³. Die Stellungnahme gibt die derzeitigen Empfehlungen zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei pathologischer Myopie wieder.

Bei der Diagnostik wird auf die Stellungnahme „Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration“ verwiesen (<http://www.augeninfo.de/patinfo/0903amd.pdf>).

Behandlungsprinzipien

1. Photodynamische Therapie mit Verteporfin und deren Kombinationstherapie mit Triamcinolon

Verteporfin ist in Deutschland unter dem Handelsnamen Visudyne zur Behandlung der chorioidalen Neovaskularisation bei pathologischer Myopie zugelassen^{1,22}. Zum Wirkmechanismus der photodynamischen Therapie sei auf die Stellungnahme „Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration“ verwiesen (<http://www.augeninfo.de/patinfo/0903amd.pdf>). In der genannten prospektiven VIP-Studie¹ konnte nach 12 Monaten ein signifikanter Visusverlust (> 3 ETDRS-Linien) bei 14% der PDT-behandelten Augen gegenüber 33 % der nichtbehandelten Kontrollaugen beobachtet werden ($p=0.01$)^{10,11,21}. Diese höhere Rate an Visusstabilisierung in der PDT-Gruppe war aber nach 24 Monaten nicht mehr zu sehen (Visusverlust >3 Linien bei 21% PDT versus 28% Placebo, $p=0.38$)²¹. Demnach ist mit der PDT primär eine schnellere Visusstabilisierung zu erreichen, während Visusverbesserungen nur selten zu beobachten waren⁷.

Ein Einsatz von Verteporfin in Kombinationstherapien mit anderen Medikamenten (Triamcinolon,) wurde untersucht^{2,12}. Hierbei konnte gezeigt werden, dass durch eine Kombination beider Behandlungsstrategien keine wesentliche und anhaltende Verbesserung der Visusergebnisse erreicht werden kann.

2. Therapie mit intravitrealer Eingabe von Anti-VEGF-Medikamenten

a. Medikamente

Pegaptanib (Macugen®)

Pegaptanib ist in Deutschland seit Anfang Juni 2006 unter dem Handelsnamen Macugen® in der Dosierung von 0,3 mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD, aber bisher nicht zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei pathologischer Myopie zugelassen.

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab wurde im Januar 2007 unter dem Handelsnamen Lucentis® in der Dosierung von 0,5 mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen, aber bisher nicht zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei pathologischer Myopie^{9,10,13,14} zugelassen.

Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich weder für die intravitreale Anwendung noch für die Behandlung der neovaskulären AMD noch der chorioidalen Neovaskularisation bei pathologischer Myopie zugelassen^{18,24}.

b. Therapeutische Effekte der VEGF-Inhibitoren

Bei der Behandlung der CNV bei der pathologischen Myopie mit Anti-VEGF-Inhibitoren gibt es nur Fallserien^{5,6} aber keine randomisierten prospektiven Studien. In den meisten Fallserien wird über eine Visusstabilisierung bei der Vielzahl der behandelten Augen berichtet und über eine Visusbesserung in einem signifikanten Prozentsatz^{6-7,19,20}. Die Behandlung erfolgte in den meisten Fällen mit Bevacizumab und in einzelnen Serien mit Ranibizumab (beide „off label“, s.u.).

In einer Metanalyse wurden die Visusergebnisse von 14 Fallserien zusammengefasst⁴. Hierbei konnte bei zusammen mehr als 250 behandelten Augen eine signifikante Visusverbesserung beobachtet werden.

In einer weiteren vergleichenden Studie wurden Lasertherapie, PDT mit Verteporfin und intravitreale Bevacizumabapplikation bei Patienten mit juxtafovealen chorioidalen neovaskularisationen durch Myopie verglichen¹⁵. Während in dieser spezifischen Situation durch PDT oder Laserkoagulation eine leichte Verschlechterung bzw. Visusstabilisierung erreicht wurde, zeigte sich in der Bevacizumab-Gruppe eine mittlere Visusbesserung.

Durch eine Kombination von Anti-VEGF-Therapie mit PDT kann zudem keine Besserung des Visusverlaufs erreicht werden²³. Ob diese Kombination eventuell sogar eine schlechtere Visusprognose beinhaltet, ist noch offen¹⁷.

c. Rechtliche Aspekte bei der Therapie mit VEGF-Inhibitoren

Da keines der genannten intravitrealen Anti-VEGF-Inhibitoren für die Indikation „CNV bei pathologischer Myopie“ eine Medikamentenzulassung hat, ist ihre Applikation generell als „off label“ anzusehen²⁴. Es sind daher die diesbezüglich geltenden Haftungsbedingungen gültig, was Auswirkungen auf die Medikamentenherstellung und ausführliche Aufklärung der Patienten hat (s. Musteraufklärung der RG, DOG, BVA sowie Hinweise auf apothekenrechtliche Voraussetzung zur Individualisierten Herstellung von Anti-VEGF-Inhibitoren).

d. Nebenwirkungen der VEGF-Inhibitoren und operative Komplikationen

Es kann als gesichert gelten, dass sich das Infektionsrisiko nach intravitrealer Applikation der drei genannten VEGF-Inhibitoren bei Einhaltung üblicher Standards nicht unterscheidet.

Bezüglich systemischer Nebenwirkungen wird auch die Stellungnahme „Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration“ verwiesen (<http://www.augeninfo.de/patinfo/0903amd.pdf>).

Das Risiko spezifischer myopiebedingter retinaler Komplikationen wie der Entwicklung einer Ablatio retinae scheint durch die intravitreale Applikation von Anti-VEGF-Inhibitoren nicht erhöht zu sein. Eine Aufklärung sowie über andere mögliche Nebenwirkungen⁸ hierüber sollte aber erfolgen.

Empfehlungen

Indikationsstellung

Eine Visusprüfung (bestkorrigiert bei spielender Pupille unter standardisierten Bedingungen) und die klinische Fundusuntersuchung (biomikroskopische Untersuchung des hinteren Augenpols in Mydriasis) sind Basis jeder Therapie. Die Fluoreszein-Angiographie stellt unverändert den „Goldstandard“ für die Indikationsstellung dar und ist vor allen Erstbehandlungen schon aus Gründen der eindeutigen Dokumentation der Behandlungsindikation und danach zumindest bei allen Befunden, die mit einfacheren Methoden nicht eindeutig zu beurteilen sind, erforderlich. Eine Fotodokumentation ist zur Verlaufsbeobachtung vor Beginn und nach Ende einer jeder Behandlungsserie empfehlenswert. Zusätzlich kann die Untersuchung mittels OCT eine sinnvolle Ergänzung sein, ist aber als alleinige Untersuchung zur Indikationsstellung nicht ausreichend.

Therapie

Durch die besseren Ergebnisse unter der Therapie mit Anti-VEGF-Inhibitoren¹⁶ - signifikanter Anstieg des mittleren Visus und häufiger Visusverbesserungen - ist trotz Zulassung die Photodynamische Therapie mit Verteporfin als Monotherapie nur noch in Einzelfällen als Alternativbehandlung anzusehen. Auch für die Kombinationstherapie von PDT mit den VEGF-Inhibitoren⁷ gibt es keine eindeutig

besseren Ergebnisse, so dass diese auch nur in Einzelfällen als Alternativbehandlung in Frage kommt.

Therapie der Wahl ist wegen der genannten besseren Visusergebnisse die intravitreale Injektion mit Bevacizumab oder mit Ranibizumab, wobei der Einsatz beider Medikamente im Bereich des off-label use ist. Dabei sind im Gegensatz zur AMD-Therapie häufig initial nur eine oder zwei intravitreale Medikamenteneingaben notwendig, um eine klinische Stabilisierung der Situation zu erreichen.

Der Patient muss über alle Therapiealternativen aufgeklärt werden (s.o.).

Verlaufsuntersuchungen, Therapiehäufigkeit und –intervalle

Bei der Verlaufsbeobachtung sollten der Visus (unter standardisierten Bedingungen, bestkorrigiert, bei spielender Pupille) und der Fundusbefund (biomikroskopische Untersuchung des hinteren Augenpols in Mydriasis) vor jeder Therapie und nach Beendigung der Therapie in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf, in den ersten 6 Monaten ca. alle 4-6 Wochen, untersucht werden. Diese Untersuchungen sind auch bei jeder subjektiven Verschlechterung erforderlich. Kriterien für eine Wiederbehandlung werden ophthalmoskopisch (Blutung, Zunahme der Exsudate, Zunahme des Ödems, Zunahme der Läsionsgröße) unter Berücksichtigung des Visusverlaufs definiert. Ist eine Verschlechterung des Sehvermögens oder das Vorhandensein von Metamorphopsien durch den ophthalmoskopischen Befund nicht eindeutig zu erklären, muss zumindest vor jedem Behandlungszyklus (je nach Aktivität und klinischem Verlauf 1-3 Injektionen) eine Fluoreszein-Angiographie durchgeführt werden. Empfehlenswert ist die Dokumentation des Fundusbefunds durch Fundusphotos im Anschluss an die letzte Injektion einer Behandlungsserie und vor Beginn einer neuen Behandlungsserie. Ein OCT kann bei der Verlaufsbeobachtung zur Beurteilung einer eventuellen Krankheitsprogredienz zusätzlich hilfreich sein. Zudem müssen die Patienten ausreichend darüber aufgeklärt werden, dass sie möglichst bald zu einer Untersuchung kommen, wenn sie subjektiv eine Verschlechterung feststellen.

Therapieende und –abbruch

Ein Therapieende auf Grund einer Vernarbung der CNV kann nach dem zuvor beschriebenen Therapieprinzip nur angenommen werden, wenn nach Absetzen der Therapie die genannten Kriterien der Weiterbehandlung und Krankheitsprogression (Visusverschlechterung, neue Blutungen in Makula, Zunahme des Makulaödems, im Fluoreszein-Angiogramm Progression oder Reaktivierung der exsudativen Komponente) nicht erneut auftreten. Ein Therapieabbruch erfolgt trotz fehlender Daten über die notwendige Therapielänge normalerweise, wenn subretinale Fibrosen oder RPE-Atrophien sichtbar sind oder der Visus unter 0,05 absinkt. Im Einzelfall kann allerdings eine Behandlung auch bei einem Visus unter 0,05 indiziert sein, wenn eine frische submakuläre Blutung vorliegt und nach der Resorption der Blutung ein Visus von mehr als 0,05 zu erwarten ist. Ein Therapieabbruch sollte zudem erwogen werden, wenn ein weiterer Visusverlust nicht aufgehalten werden kann und ein günstiger Effekt auf die Lebensqualität des Patienten nicht zu erwarten ist.

Durchführung der Therapie; Ergebnisqualität

Hierzu wird auf die Stellungnahmen „Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration“ (<http://www.augeninfo.de/patinfo/0903amd.pdf>).A) und „Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI)“ (www.augeninfo.de/patinfo/0704ivi.pdf) verwiesen.

Redaktionskomitee:

Professor Dr. med. Daniel Pauleikhoff
Kategorie 1: Alcon, Bayer, Pfizer
Kategorie 2: Novartis, Pfizer

Professor Dr. med. Bernd Bertram
Kategorie 1: -
Kategorie 2: -

Dr. med. Daniela Claessens
Kategorie 1: -
Kategorie 2: -

Interessenkonflikte sind nach folgendem Schema dargestellt:

Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien
Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten

Literatur:

1. Arnold (2001) 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 131(5):541-560.
2. Chan, A., Blumenkranz, M.S., Wu, K.H., et al. (2009) Photodynamic therapy with and without adjunctive intravitreal triamcinolone acetonide: a retrospective comparative study. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 40(6):561-569.
3. Chan, W.M., Lai, T.Y., Liu, D.T., et al. (2009) Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularisation: 1-year results of a prospective pilot study. Br J Ophthalmol 93(2):150-154.

4. Cohen, S.Y. (2009) Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina* 29(8):1062-1066.
5. Figurska, M., Stankiewicz, A. (2008) [Anty-VEGF therapy in the treatment of myopic macular choroidal neovascularization--cases report]. *Klin Oczna* 110(10-12):387-391.
6. Gharbiya, M., Allievi, F., Mazzeo, L., et al. (2009) Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol* 147(1):84-93 e81.(ahead of publication)
7. Han, D.P., McAllister, J.T., Weinberg, D.V., et al. (2009) Combined intravitreal anti-VEGF and verteporfin photodynamic therapy for juxtafoveal and extrafoveal choroidal neovascularization as an alternative to laser photocoagulation. *Eye (Lond)*. (ahead of publication)
8. Im, L., Allingham, R.R., Singh, I., et al. (2008) A prospective study of early intraocular pressure changes after a single intravitreal triamcinolone injection. *J Glaucoma* 17(2):128-132.
9. Konstantinidis, L., Mantel, I., Pournaras, J.A., et al. (2009) Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247(3):311-318.
10. Lai, T.Y., Chan, W.M., Liu, D.T., et al. (2009) Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina* 29(6):750-756.
11. Lalloum, F., Souied, E.H., Bastuji-Garin, S., et al. (2009) Intravitreal Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Complicating Pathologic Myopia. *Retina*. (ahead of publication)
12. Maberley, D. (2009) Photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 116(11):2149-2157 e2141. (ahead of publication)
13. Mones, J.M., Amselem, L., Serrano, A., et al. (2009) Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: 12-month results. *Eye (Lond)* 23(6):1275-1280; quiz 1281.
14. Nguyen, Q.D., Shah, S.M., Hafiz, G., et al. (2008) Intravenous bevacizumab causes regression of choroidal neovascularization secondary to diseases other than age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 145(2):257-266.
15. Parodi, M.B., Iacono, P., Papayannis, A., et al. (2010) Laser Photocoagulation, Photodynamic Therapy, and Intravitreal Bevacizumab for the Treatment of Juxtafoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia. *Arch Ophthalmol*. (ahead of publication)
16. Ruiz-Moreno, J.M., Montero, J.A. (2010) Intravitreal bevacizumab to treat myopic choroidal neovascularization: 2-year outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. (ahead of publication)
17. Ruiz-Moreno, J.M., Montero, J.A., Gomez-Ulla, F. (2009) Photodynamic therapy may worsen the prognosis of highly myopic choroidal neovascularisation treated by intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 93(12):1693-1694.
18. Scupola, A., Tiberti, A.C., Sasso, P., et al. (2009) Macular functional changes evaluated with MP-1 microperimetry after intravitreal bevacizumab for subfoveal myopic choroidal neovascularization: one-year results. *Retina*. (ahead of publication)
19. Shih, Y.F., Ho, T.C., Hsiao, C.K., et al. (2006) Visual outcomes for high myopic patients with or without myopic maculopathy: a 10 year follow up study. *Br J Ophthalmol* 90(5):546-550.

20. Silva, R.M., Ruiz-Moreno, J.M., Rosa, P., et al. (2010) Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-month results. *Retina* 30(3):407-412.
21. Soubrane, G. (2008) Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 53(2):121-138.
22. Varano, M., Parisi, V., Tedeschi, M., et al. (2005) Macular function after PDT in myopic maculopathy: psychophysical and electrophysiological evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46(4):1453-1462.
23. Voykov, B., Gelisken, F., Inhoffen, W., et al. (2010) Bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: Is there a decline of the treatment efficacy after 2 years? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. (ahead of publication)
24. Ziemssen, F., Wiedemann, P., Kampik, A., et al. (2009) [Intravitreal injections of medications in Germany. Contract situation and legal conditions]. *Ophthalmologe* 106(5):465-470.