

Eylea® – etablierte Anti-VEGF-Therapie zur Behandlung von Netzhauterkrankungen

Vor 5 Jahren fiel der Startschuss für eine Erfolgsgeschichte: Im November 2012 erhielt Bayer für den VEGF-Hemmer Eylea® mit dem Wirkstoff Aflibercept die Zulassung in Deutschland für die Behandlung von Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD). Seitdem hat sich Eylea® in der Therapie von Netzhauterkrankungen erfolgreich etabliert.

Für fünf Indikationen zugelassen

Die Anti-VEGF-Therapie hat eine neue Ära in der Behandlungsoption von neovaskulären Netzhauterkrankungen eingeläutet: Erstmals lässt sich nicht nur der Sehschärfenverfall aufhalten, sondern in den meisten Fällen auch eine Verbesserung der Sehfähigkeit erzielen. Zu diesem Paradigmenwechsel in der Behandlung hat insbesondere Aflibercept beigetragen.

Eylea® ist mittlerweile zur Behandlung der 5 wichtigsten exsudativen Netzhauterkrankungen und den damit einhergehenden Visusbeeinträchtigungen zugelassen [1]:

- für die neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration (nAMD),
- das diabetische Makulaödem (DMÖ),

- den retinalen Venenverschluss (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) und
- die myope choroidale Neovaskularisation (mCNV).

Eylea® ist sowohl weltweit als auch in Deutschland die meistverschriebene Anti-VEGF-Therapie [2, 3] und gilt mit aktuell 16 Millionen verordneten Injektionen seit der Marktzulassung als sicheres und wirksames Präparat [4].

Neue Daten zur Anti-VEGF-Therapie der nAMD stützen Ergebnisse der Zulassungsstudien

Bereits die Zulassungsstudien VIEW1 und VIEW2 mit rund 4000 Patienten zeigten überzeugende Ergebnisse [5] und auch in der Lang-

zeitbehandlung über mehrere Jahre können mit Eylea® Visusgewinne aufrechterhalten werden [6]. Dass sich diese guten Resultate auch in der Routinepraxis erzielen lassen, belegen die aktuell publizierten Daten der PERSEUS-Studie, der ersten Real-World-Evidence-Studie zur Behandlung von Patienten mit Eylea® [7].

In die in 67 augenärztlichen Praxen in Deutschland durchgeführte nicht interventionelle Studie wurden 848 nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten mit nAMD eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Visusveränderung nach einer 12-monatigen Therapie mit Aflibercept (2 mg pro Injektion). Außerdem wurde das Behandlungsergebnis bei regelmäßigen (alle 2 Monate nach 3 monatlichen Injektionen zu Studi-

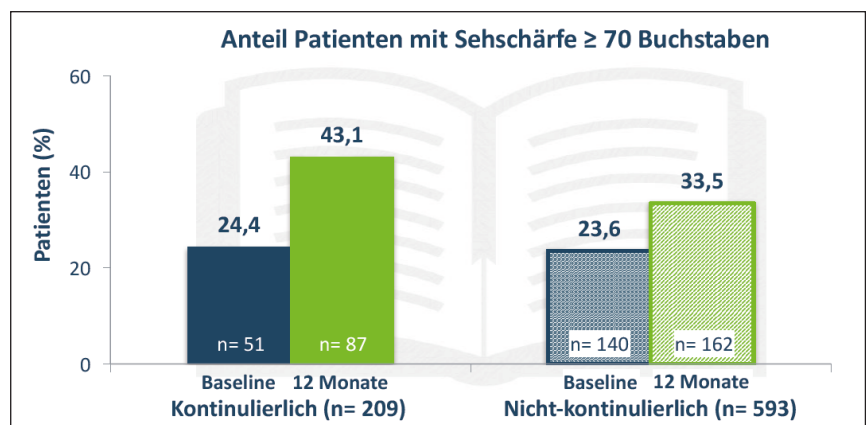


Abbildung 1: Ergebnisse der PERSEUS-Studie bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD): Unter der kontinuierlichen Behandlung mit Aflibercept (Eylea®) erreichten nach 12 Monaten signifikant mehr Patienten die Lesefähigkeit [7].

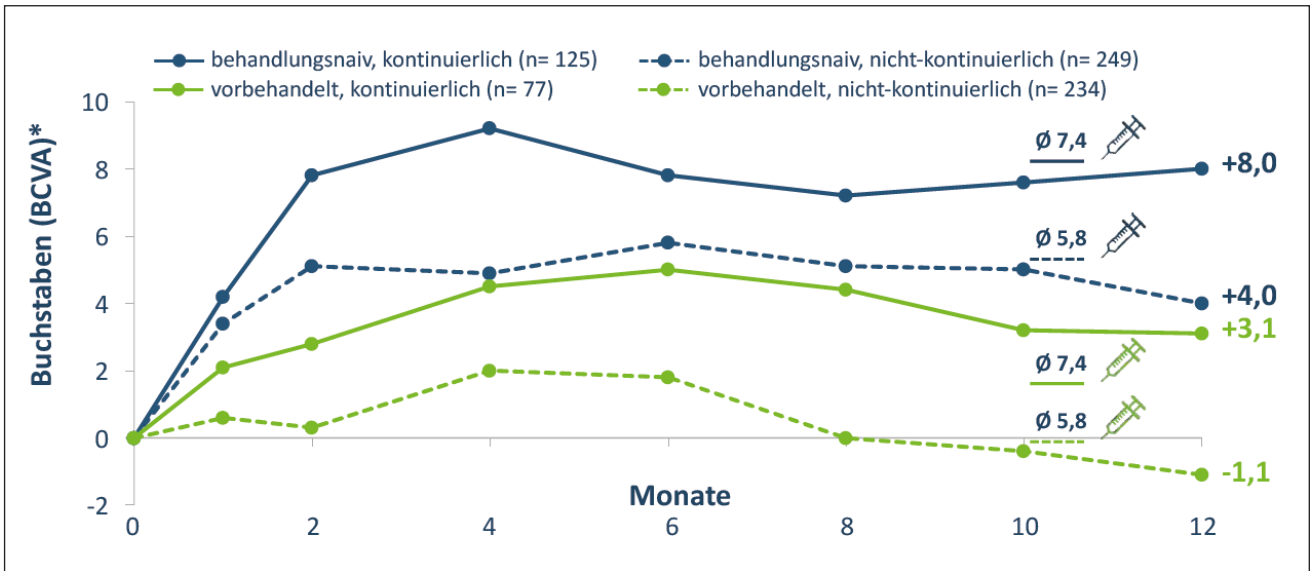


Abbildung 2: In der PERSEUS-Studie führte die Injektionstherapie mit Aflibercept (Eylea®) bei den kontinuierlich behandelten, zuvor therapie-naiven nAMD-Patienten zum günstigsten Visusverlauf. BCVA= best-corrected visual acuity [7].

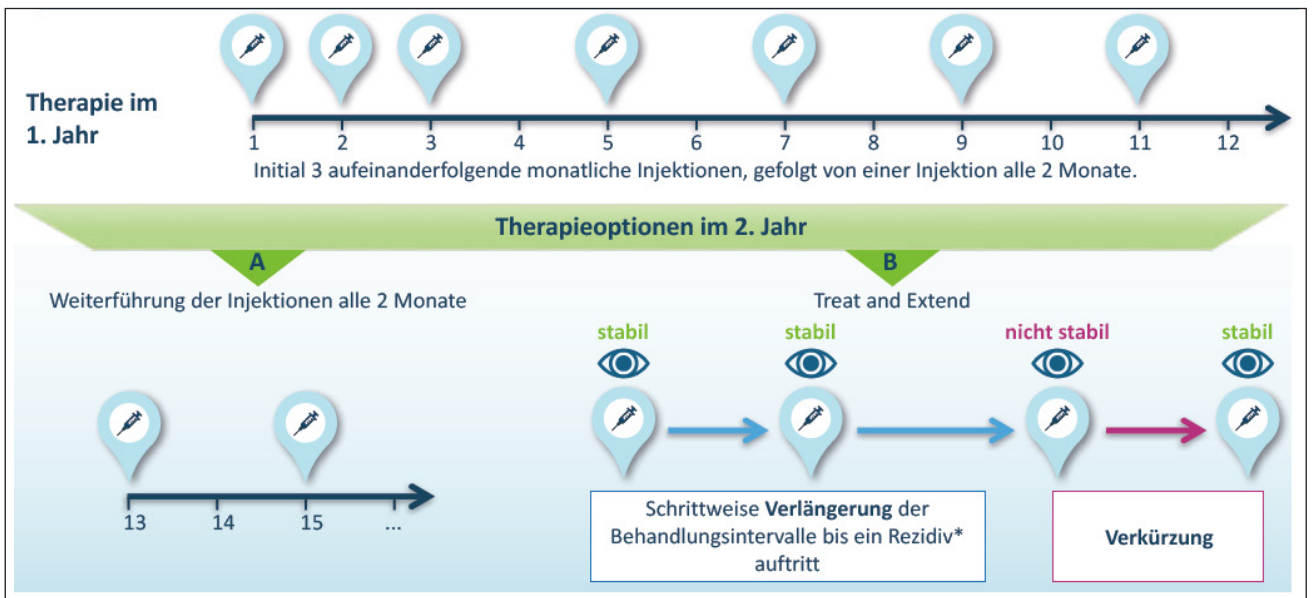


Abbildung 3: Dosierungsempfehlung für die kontinuierliche Therapie der nAMD mit Aflibercept (Eylea®) [1].

enbeginn) und unregelmäßigen Injektionsintervallen verglichen. Es zeigte sich, dass eine frühzeitige, konsequente und kontinuierliche Therapie der nAMD mit Aflibercept zu einem signifikant höheren Visusgewinn führt als eine nicht kontinuierliche Behandlung: Nach 12 Monaten erreichten 43,1 % der kontinuierlich behandelten Patienten einen Lese-

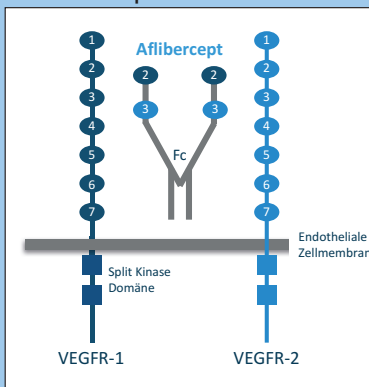
visus (≥ 70 Buchstaben) gegenüber 33,5 % bei nicht kontinuierlicher Behandlung (Abb. 1). Den günstigsten Visusverlauf hatten nicht vorbehandelte Patienten unter kontinuierlicher Behandlung mit im Mittel +8,0 ETDRS-Buchstaben-Gewinn, wohingegen der Buchstabengewinn bei nicht regelmäßig behandelten Patienten nur bei +4,0 lag (Abb. 2). Auch

vorbehandelte Patienten hatten unter konsequenter regelmäßiger Therapie ein besseres Outcome als Patienten mit unregelmäßiger Behandlung (+3,1 Buchstaben vs. -1,1 Buchstaben) (Abb. 2) [7]. Damit unterstreichen die Ergebnisse der PERSEUS-Studie, dass bei der nAMD-Therapie eine adäquate Anzahl von Injektionen maßgeblich für den Behandlungserfolg ist

Wirkmechanismus von Aflibercept

Aflibercept (Eylea®) ist ein ausschließlich aus humanen Aminosäuresequenzen bestehendes Rezeptor-Fusionsprotein der Schlüsseldomänen der humanen VEGF-Rezeptoren-1 und -2 mit humanem IgG Fc [1].

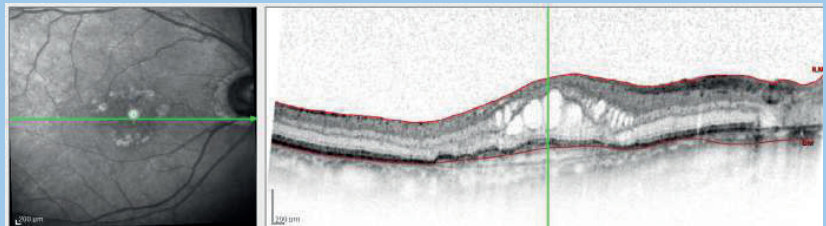
Aflibercept bindet alle VEGF-A-Isoformen sowie den Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) mit höherer Affinität als deren natürliche Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 (Kd ~1 pM vs. 10–300 pM). Durch die spezielle Trap-Technologie wird das Zielprotein zwischen den Armen des Aflibercept-Moleküls festgesetzt und kann in der Folge nicht mehr an den VEGF Rezeptor binden.



Damit wird die Aktivierung dieser Rezeptoren gehemmt, durch die eine pathologische choroidale Neovaskularisation (CNV) und erhöhte vaskulären Permeabilität initiiert werden können. Aus der CNV austretendes Blut und Flüssigkeit können zu einer Netzhautverdickung, einem Netzhautödem und/oder sub-/intraretinalen Blutungen und damit zum Verlust der Sehschärfe führen [1].

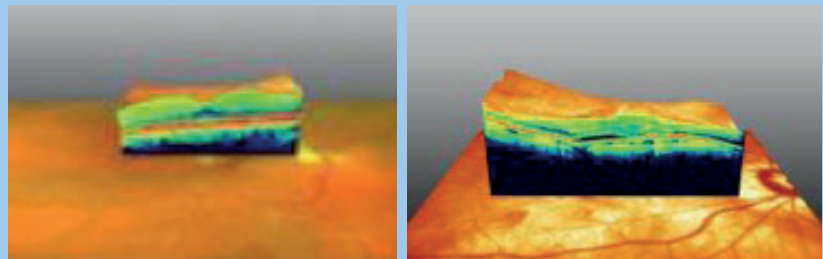
Ophthalmologische Diagnostik mit OCT

Zur Unterstützung der Diagnosestellung und Überwachung des Krankheitsverlaufs bei die Makula betreffenden Netzhauterkrankungen wird zunehmend die optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) eingesetzt. Das Messprinzip dieses nicht invasiven bildgebenden Verfahrens basiert auf der unterschiedlichen Reflexion von Lichtstrahlen, die eine zweidimensionale Querschnittsdarstellung der Netzhaut ermöglicht. Bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration kann die OCT zur Identifikation von intraretinaler, subretinaler oder sub-RPE-Flüssigkeit und anderen morphologischen Veränderungen herangezogen werden [8].



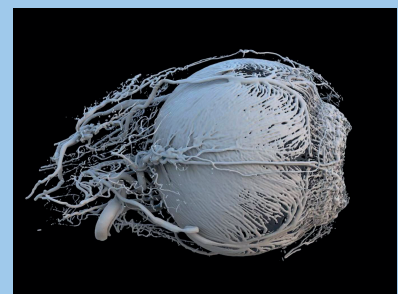
nAMD in der OCT (© Prof. Dr. med. Frank G. Holz, Augenklinik, Universität Bonn)

Mit der Einführung der Spectral-Domain-Geräte (SD-OCT) hat sich die Qualität der Bilder nochmals erheblich verbessert [8].



SD-OCT: Links gesunde Netzhaut, rechts nAMD (© ?) ((Vorlagen fehlen noch))

Weiterentwicklungen der OCT, wie die OCT-Angiographie und das Volume Rendering OCT, erlauben eine dreidimensionale Analyse von Gefäßen, ohne dass ein Farbstoff intravenös verabreicht werden muss. So wird es zum ersten Mal ermöglicht, die retinale und choroidale Gefäßarchitektur nicht nur am Bildschirm zu betrachten, sondern mittels Stereolithographie auch taktile Stimulationen zu erzeugen. Mittlerweile ist es sogar möglich, dreidimensionale Werkstücke (3D-Prints) von Gefäßen computer-gesteuert aus flüssigem Werkstoff herzustellen [9, 10].



3D-Print des Auges (© Dr. med. Peter Maloca, Moorfields Eye Hospital, London, und OCTlab, Augenklinik, Universität Basel)

und dass die konsequente Therapie mit Eylea® auch unter Praxisbedingungen zu ähnlich guten Visusergebnissen führen kann wie in den Zulassungsstudien [7].

Empfehlungen zur kontinuierlichen Therapie

Die Dosierung von Eylea® beträgt 2 mg Aflibercept (50 µl) pro intravitreale Injektion [1]. Die Injektionen werden kontinuierlich nach einem vorgegebenen Schema verabreicht (Abb. 3): Die Behandlung wird mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate im ersten Behandlungsjahr. Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist nicht notwendig, sondern kann idealerweise am gleichen Tag wie die intravitreale Injektion erfolgen. Im zweiten Behandlungsjahr können die Behandlungsintervalle gemäß einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema schrittweise verlängert werden, immer angepasst an den funktionellen und/oder morphologischen Befund. Bei einer Verschlechterung sollte das Behandlungsintervall wieder verkürzt werden. Die Kontrollin-

tervalle werden vom Arzt entsprechend festgelegt [1].

Vorteile für die Patienten

Von diesem gut planbaren und trotzdem individualisierbaren proaktiven Therapieansatz profitieren die Patienten in mehrfacher Hinsicht: Zum einen lassen sich dadurch auch in der Praxisroutine die überzeugenden positiven Ergebnisse der Aflibercept-Zulassungsstudien erreichen, d.h. ein höherer Visusgewinn bis hin zum Lesevisus. Zum anderen kann – mindestens im ersten Behandlungsjahr – auf zusätzliche monatliche Verlaufskontrollen zwischen den Injektionen verzichtet und bei anhaltender Verbesserung die Anzahl der Injektionen auf ein Minimum reduziert werden (laut Anwendungsschema ist eine jährliche Injektionszahl von maximal 7 erforderlich, um die für die Patienten optimalen Visusgewinne und -stabilisierungen zu erreichen [1]). Und nicht zuletzt verringert die kontinuierliche Therapie im Gegensatz zur unregelmäßigen Therapie das Risiko für einen schweren Visusverlust. □

Brigitte Söllner, Erlangen

Literatur

- 1 Fachinformation Eylea®, Stand Juli 2017
- 2 Macular Degeneration (AMD) & Diabetic Retinopathy (DR) Market Forecast 2017-2027. Im Internet: [https://www.visiongain.com/Report/1941/Macular-Degeneration-\(AMD\)-Diabetic-Retinopathy-\(DR\)-Market-Forecast-2017-2027](https://www.visiongain.com/Report/1941/Macular-Degeneration-(AMD)-Diabetic-Retinopathy-(DR)-Market-Forecast-2017-2027)
- 3 Wenzel M, Dick HB, Scharrer A et al. Ambulante und stationäre Intraokularchirurgie 2016. Ergebnisse der aktuellen Umfrage von DGII, DOG, BVA und BDOC. Ophthalmol-Chir 2017;29:185-194
- 4 Data on file: US and Rest of the World (ROW) Update Sep 2017, Bayer Pharmaceuticals, Inc.
- 5 Heier JS, Brown DM, Chong V et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012;119:2537-2548
- 6 Kaiser PK, Singer M, Tolentino M et al. Long-term safety and visual outcome of intravitreal aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology Retina 2017;1:304-313
- 7 Framme C, Eter N, Hamacher T et al. Aflibercept for patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in Germany. Ophthalmology Retina 2017, Epub ahead of print: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oret.2017.09.017>
- 8 Fischer MD, Inhoffen W, Ziemssen F. Spectral-Domain-optische Kohärenztomographie in der Behandlung der myopen choroidalen Neovaskularisationsmembran. Ophthalmologie 2012;8:758-765
- 9 Maloca P, Spaide RF, Rothenbuehler S et al. Enhanced resolution and speckle-free three-dimensional printing of macular optical coherence tomography angiography. Acta Ophthalmol 2017 in print
- 10 Maloca P, Tufail A, Egan C et al. 3D printing of the choroidal vessels and tumors based on optical coherence tomography. Acta Ophthalmol 2017 in print