



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
Myopie**

Stand: 17.08.2011

Einleitung und Vorbemerkung

Die chorioidale Neovaskularisation (CNV) ist mit einer Häufigkeit von 10 %⁽¹²⁾ eine der visusbedrohendsten Komplikationen bei der pathologischen Myopie und schreitet in 40% ohne Behandlung fort⁽¹²⁾. Früher stand bei extrafovealer Lage die Laserkoagulation therapeutisch im Vordergrund⁽²²⁾. Diese konnte aber nur selten eingesetzt werden und hatte häufig Rezidive, so dass die PDT als weiterer Therapiefortschritt angesehen werden konnte^(1, 11, 28). Bestimmte (genetische) Faktoren scheinen jedoch der Grund dafür zu sein, dass die PDT nicht in allen Fällen einer myopen CNV zu einer Verbesserung führt⁽²¹⁾. Seit der Einführung der intravitrealen Medikamenteneingabe mit VEGF-Inhibitoren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie nochmals verbessert^(4, 5, 7).

Die Stellungnahme fasst die derzeitigen Empfehlungen zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie zusammen. 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 Myopie zugelassen^(1, 29).

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-Studie⁽¹⁾ konnte nach 12 Monaten ein signifikanter Visusverlust (> 3 ETDRS-Linien) bei 14% der PDT-behandelten Augen gegenüber 33 % der nichtbehandelten Kontrollaugen beobachtet werden^(16, 17, 28).

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⁽²⁸⁾). Demnach ist mit der PDT primär eine schnellere Visusstabilisierung zu erreichen, während Visusverbesserungen nur selten zu beobachten waren⁽¹⁰⁾.

Ein Einsatz von Verteporfin in Kombinationstherapien mit anderen Medikamenten wurde untersucht^(3,18). Hierbei konnte gezeigt werden, dass durch eine Kombination beider Behandlungsstrategien keine wesentliche und anhaltende Verbesserung der Visusergebnisse erreicht werden kann bzw. dass durch PDT die Prognose einer Bevacizumab-Therapie verschlechtert werden kann⁽²⁴⁾.

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

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 Myopie zugelassen.

Ranibizumab (Lucentis®)

Ranibizumab wurde im Januar 2007 unter dem Handelsnamen Lucentis® in der Dosierung von 0,5 mg pro Injektion u.a. für die Behandlung der neovaskulären AMD zugelassen, aber bisher nicht zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie ^(13, 15, 16, 19, 20) zugelassen.

Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich weder für die intravitreale Anwendung noch für die Behandlung der der neovaskulären AMD noch der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie zugelassen ^(24, 25, 31).

Therapeutische Effekte der VEGF-Inhibitoren

Für die Behandlung der CNV bei der pathologischen Myopie mit VEGF-Inhibitoren gibt es (zum Teil prospektive ⁽⁸⁾) Fallserien ^(7, 8) und eine randomisierte kontrollierte Studie ⁽⁹⁾ an 32 Augen, bei der der Vergleich von Ranibizumab und Bevacizumab keinen statistisch signifikanten Unterschied aufdecken konnte.

In den meisten Fallserien wird über eine Visusstabilisierung bei der Vielzahl der behandelten Augen berichtet und über eine Visusbesserung in einem signifikanten Prozentsatz ^(6, 8, 14, 15, 16, 26, 27). Die Behandlung erfolgte in den meisten Fällen mit Bevacizumab und in einzelnen Serien mit Ranibizumab (beide „off label“, s.u.).

In einer Metaanalyse wurden die Visusergebnisse von 14 Fallserien zusammengefasst ⁽⁵⁾. 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 Bevacizumab-Applikation bei Patienten mit juxtafovealen chorioidalen Neovaskularisationen durch Myopie verglichen ⁽²²⁾. 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 werden ⁽³⁰⁾, eine vorangegangene PDT scheint die Prognose einer Bevacizumab-Therapie ⁽²⁴⁾ zu verschlechtern.

Rechtliche Aspekte bei der Therapie mit VEGF-Inhibitoren

Da keines der genannten intravitrealen VEGF-Inhibitoren für die Indikation „CNV bei Myopie“ eine Medikamentenzulassung hat, ist ihre Applikation generell als „off label“ anzusehen ⁽³¹⁾. Es sind daher die diesbezüglich geltenden Haftungsbedingungen gültig, was Auswirkungen ausführliche Aufklärung der Patienten hat und ggf. bei der Medikamentenherstellung berücksichtigt werden muss (s. Musteraufklärung der RG, DOG, BVA sowie Hinweise auf apothekenrechtliche Voraussetzung zur Individualisierten Herstellung von VEGF-Inhibitoren). Vor jedem erneuten Eingriff ist ein kurzes Aufklärungsgespräch zu führen, wengleich vorausgesetzt werden kann, dass dem Patienten die grundsätzlichen Dinge bekannt sind. Bei der zweiten Aufklärung geht es insbesondere um die Einbeziehung des bisherigen Behandlungsverlaufs. Es bedarf einer kurzen Notiz im Aufklärungsbogen. Der Patient muss sich ausdrücklich mit der Weiterbehandlung einverstanden erklären.

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 VEGF-Inhibitoren nicht erhöht zu sein. Eine Aufklärung sowie über andere mögliche Nebenwirkungen ⁽¹⁴⁾ hierüber sollte 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 der Erstbehandlung schon aus Gründen der eindeutigen Dokumentation der Behandlungsindikation und danach zumindest bei allen Befunden, die mit einfacheren Methoden nicht eindeutig zu beurteilen sind, erforderlich. Zusätzlich ist die Untersuchung mittels Spectral-Domain-OCT für eine spätere Beurteilung der Effektivität der Therapie eine sinnvolle Ergänzung. Sie ist aber als alleinige Untersuchung zur Indikationsstellung nicht ausreichend. Eine Fotodokumentation ist zur Verlaufsbeobachtung vor Beginn und nach Ende einer jeder Behandlungsserie empfehlenswert.

Therapie

Durch die besseren Ergebnisse unter der Therapie mit VEGF-Inhibitoren ⁽²³⁾ - signifikanter Anstieg des mittleren Visus und häufiger Visusverbesserungen - ist die Photodynamische Therapie mit Verteporfin als Monotherapie trotz Zulassung nur noch in Einzelfällen als Alternativbehandlung anzusehen. Auch für die Kombinationstherapie von PDT mit den VEGF-Inhibitoren ⁽¹⁰⁾ 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 von Bevacizumab oder von Ranibizumab ^(15, 16, 17), 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 folgende augenärztliche Befunde erhoben werden:

- Visus (unter standardisierten Bedingungen, bestkorrigiert, bei spielender Pupille)
- Fundusbefund (biomikroskopische Untersuchung des hinteren Augenpols in Mydriasis)
- Spectral-Domain-OCT-Befund

Diese Untersuchungen sollten erfolgen:

- vor jeder Injektion
- ca. monatlich zumindest in den ersten 6 Monaten nach jedem Behandlungscyclus, der je nach Befund 1-3 Injektionen in monatlichem Abstand umfasst,
- Danach sollten die Kontrollintervalle in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf festgelegt werden.

Bei Verdacht auf weiterbestehende oder erneute Aktivität der Läsion (neue Visusminderung, neue Metamorphopsien, neue subretinale Blutung, Zunahme der subretinalen Flüssigkeit oder der intraretinalen Flüssigkeit) sollte zusätzlich eine Fluoreszenzangiographie zur Beurteilung der CNV und zur Dokumentation erfolgen. Empfehlenswert ist die Dokumentation des Fundusbefundes durch Fundusfotos im Anschluss an die letzte Injektion einer Behandlungsserie und vor Beginn einer neuen Behandlungsserie. 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 ⁽²⁾. 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: Allergan

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. Calvo-Gonzalez C, Reche-Frutos J, Donate J, et al. (2011) Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: factors predictive of visual outcome and need for retreatment. Am J Ophthalmol. Mar;151(3):529-34. Epub 2011 Jan 13.
3. Chan, A., Blumenkranz, M.S., Wu, K.H., et al. (2009) Photodynamic therapy with and without adjunctive intravitreal triamcinolone acetate: a retrospective comparative study. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 40(6):561-569.
4. 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.
5. Cohen, S.Y. (2009) Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. Retina 29(8):1062-1066.
6. Cornut PL, Poli M, Feldman A. et al. (2010) Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia: 12-month results. J Fr Ophtalmol.;33(5):327-33. Epub 2010 May 7
7. Figurska, M., Stankiewicz, A. (2008) [Anti-VEGF therapy in the treatment of myopic macular choroidal neovascularization--cases report]. Klin Oczna 110(10-12):387-391.
8. Gharbiya M, Allievi F, Conflitti S. et al. (2010) Intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization: the second year of a prospective study. Clin Ter.;161(3):e87-93
9. Gharbiya M, Giustolisi R, Allievi F et al.,(2010)[Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab--a randomized controlled trial](#). Am J Ophthalmol.,149(3):458-64
10. 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)
11. [Hayashi K](#), [Ohno-Matsui K](#), [Shimada N](#), et al. (2011) Long-term results of photodynamic therapy for choroidal neovascularization in Japanese patients with pathologic myopia,151(1):137-147
12. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N. et al. (2010) Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. Ophthalmology. 117(8):1595-611, 1611.e1-4. Epub 2010 Mar 5
13. Hefner L, Riese J, Gerding H.(2011) Results of Ranibizumab Treatment for Choroidal Neovascularization Secondary to Pathological Myopia , Klin Monbl Augenheilkd. 2011 Apr;228(4):284-287. Epub 2011 Apr 11
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. Lalloum, F., Souied, E.H., Bastuji-Garin, S., et al. (2009) Intravitreal Ranibizumab for Choroidal Neovascularization Complicating Pathologic Myopia. *Retina*. (ahead of publication)
18. 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)
19. 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.
20. 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
21. Parmeggiani F, Costagliola C, Incorvaia C. et al. (2011) Pharmacogenetic aspects in therapeutic management of subfoveal choroidal neovascularisation: role of factor XIII-A 185 T-allele. *Curr Drug Targets*. 2011 Feb;12(2):138-48
22. 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*. 128 (4): 437 - 42(E-pub 2010 Feb 8))
23. Ruiz-Moreno, J.M., Montero, J.A. (2010) Intravitreal bevacizumab to treat myopic choroidal neovascularization: 2-year outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.;248(7):937-41. Epub 2010 Mar 10
24. 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.
25. 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)
26. 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.
27. 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.
28. Soubrane, G. (2008) Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 53(2):121-138
29. 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

30. 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., 248 (4): 543-50 (E-pub 2010 Jan 29)
31. 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