

Injektion unter sterilen Bedingungen via pars plana in 3,5 mm Abstand vom Limbus

alle Abb.: Gabel-Pfisterer

# Anti-VEGF-Therapie bei vaskulären Netzhauterkrankungen

Nachdem die Anti-VEGF-Therapie sich bei der exsudativen AMD als erfolgversprechend erwiesen hat, wird diskutiert, welche anderen retinalen Gefäßerkrankungen positiv beeinflusst werden können. Von Interesse sind dabei die okulären Komplikationen des Diabetes mellitus sowie retinale Venenverschlüsse und Neugeborenenretinopathie. Von Dr. med. Ameli Gabel-Pfisterer.

Die intravitreale Therapie mit Antikörpern gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF stellt bei der exsudativen AMD das Mittel der Wahl dar. Zur Zeit stehen zur Injektion drei Medikamente zu Verfügung: Ranibizumab, das alle Isoformen von VEGF-A blockiert. Macugen, das nur die VEGF-A-Isoform 165 blockiert und wie Ranibizumab zur Therapie der exsudativen AMD zugelassen ist. Bevacizumab wird als Anti-VEGF-Antikörper in der Onkologie benutzt und kann für die Anwendung am Auge nur im Off-Label-Use eingesetzt werden. Alle Präparate blockieren die VEGF-A vermittelte Angiogenese und reduzieren die VEGF-A vermittelte krankhaft erhöhte Permeabilität der Netzhaut-Gefäße und damit das visusmindernde Netzhautödem. Mit diesem Mechanismus hat die Anti-VEGF-Therapie bei der exsudativen AMD Erfolge gebracht.



Dr. Ameli Gabel-Pfisterer ist Oberärztin in der Augenklinik der Universitätsmedizin Berlin Charité – Klinikum Benjamin-Franklin

## Retinale Komplikationen des Diabetes mellitus

Die okulären Komplikationen des Diabetes mellitus stellen weltweit die häufigste Erblindungsursache der Menschen im berufsfähigen Alter dar.

### Diabetische Retinopathie

Durch den hohen Blutzucker kommt es zu Veränderungen unter anderem auch der retinalen Gefäßwände und zu Gefäßverschlüssen. Die abhängigen Netzhautareale werden hypoxisch und induzieren die VEGF-Produktion. Das freigesetzte VEGF vermittelt die Bildung von retinalen Gefäßproliferationen. So entsteht bei 20-25 % der Typ-1- und bei 40-50 % der Typ-2-Diabetiker im Verlauf von zehn Jahren eine retinale diabetische Angiopathie mit dem Risiko des Fortschreitens zu einer proliferativen Erkrankung und schließlich zur traktionsbedingten Netzhautablösung insbesondere am hinteren Pol. Kann die Erkrankung im präproliferativen oder frühen proliferativen Stadium nicht ausreichend durch Laserkoagulation behandelt und damit der VEGF-Spiegel in der Netzhaut und im Glaskörperraum reduziert und die Proliferation verhindert werden, ist eine Vitrektomie mit Entfernung der epiretinalen Membranen notwendig. Operative Risiken sind die Entstehung von Netzhautlöchern und Nachblutungen in den Glaskörperraum. Durch den präoperativen Einsatz von Anti-VEGF-Präparaten kann die Aktivität der Proliferationen und damit das operative

Risiko reduziert werden. Jedoch muss nach den bisherigen Erfahrungen die Patientenauswahl und der Abstand von zwei bis vier Tagen zwischen Anti-VEGF-Injektion und vitreoretinalem Eingriff sehr genau beachtet werden, da im Einzelfall eine Progression der traktiven Aktivität durch Fibrosierung der Proliferationsmembranen vorkommen kann.

**Diabetische Makulopathie**

Bei der diabetischen Makulopathie steht die Erhöhung der Gefäßpermeabilität durch VEGF im Vordergrund. Therapie der Wahl beim fokalen und diffusen diabetischen Makulaödem ist derzeit noch die Laserkoagulation, die durch die Regeneration des retinalen Pigmentepithels zu einer Stabilisierung der äußeren Blut-Retinaschranke führt. Dies ist jedoch nur bei einem Teil der behandelten Patienten funktionell wirksam, eine Behandlung der Fovea ist nicht möglich. Im Gegensatz dazu reduziert die Anti-VEGF-Therapie die Permeabilität der Blutgefäße und führt zu einer Reduktion des Netzhaut-Ödems und somit zu einer Visusbesserung.

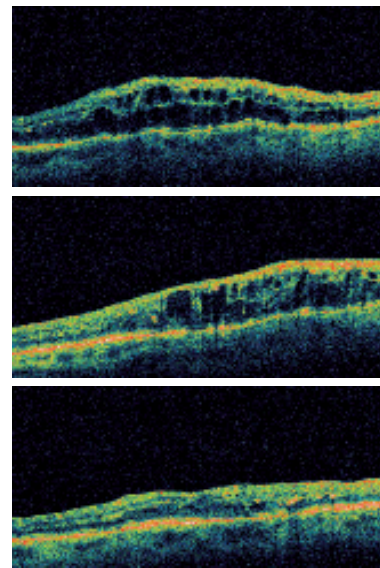
In 2010 wurden die ermutigenden Ergebnisse der Phase-III-Studie RESTORE und die Studie des Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) vorgestellt. Beide belegen, dass Patienten mit diabetischem Makulaödem, die über ein Jahr mit Ranibizumab und zusätzlicher Laserkoagulation behandelt worden sind, in 40-50% der Fälle eine Visusverbesserung von mehr als 10 Buchstaben hatten, während dies nach alleiniger Laserkoagulation nur 16-28% waren. Macugen scheint ebenfalls einen ödemreduzierenden Effekt zu haben, so dass für beide Präparate die Zulassung für den Einsatz beim DME beantragt wurde.

**Retinale Venenverschlüsse**

**Makulaödem**

Nach der diabetischen Retinopathie sind Venenverschlüsse die häufigste retinale Gefäßkrankung. Die Prognose bei den nicht-ischämischen Verschlüssen ist dabei vor allem von der Ausprägung des VEGF-abhängigen Makulaödems abhängig. Nach den Ergebnissen der CRUISE-Studie zeigten die Patienten mit Zentralvenenverschluss (ZVV) unter der Therapie mit Ranibizumab nach einem halben Jahr einen Rückgang des Makulaödems und einen mittleren Visusanstieg von rund 15 Buchstaben im Vergleich zu einem Buchstaben in der Kontrollgruppe. In der BRAVO-Studie zeigten die Patienten mit Venenastverschluss (VAV) unter Ranibizumab im gleichen Zeitraum Ödemrückgang und einen mittleren Visusgewinn von rund 18 Buchstaben, in der Kontrollgruppe waren es 7 Buchstaben.

So stellt nach der Stellungnahme von Deutscher Ophthalmologischer Gesellschaft (DOG) und Berufsverband der Augenärzte (BVA) die einmalige Injektion von Bevacizumab oder Ranibizumab die Therapie der ersten Wahl dar. Im Verlauf soll über die Notwendigkeit weiterer Injektionen in Abhängigkeit vom Befund entschieden werden. Sowohl beim Zentralve-



Optische Kohärenztomographie (OCT) eines Patientenauges mit Venenastverschluss, z.n. Laserkoagulation bei Makulaödem. Der Visus war auf 0,4 reduziert, der Patient durch Metamorphopsien stark gestört. Im Oktober 2009 erfolgte die erste Anti-VEGF-Injektion, danach stieg der Visus auf 0,6 an. Bei persistierendem Makulaödem erfolgte im Februar 2010 eine erneute Anti-VEGF-Injektion. Im Juli 2010 war das Ödem weiter rückläufig, der Visus betrug 0,8. Der Patient empfand die Situation als deutlich besser

nen- als auch beim Venenastverschluss sind meist wiederholte Injektionen notwendig, im ersten Jahr sind im Mittel circa fünf Anti-VEGF-Injektionen erforderlich. Besonders im ersten halben Jahr muss wiederholt behandelt werden. Bei Therapieversagen wird das zur Zulassung anstehende Dexamethason-Implant empfohlen. Zusätzlich kann bei Venenastverschlüssen mit persistierendem Makulaödem gemäß der Branch-Vein-Occlusion-Studie eine Gridlaserkoagulation sinnvoll sein.

Ganz wichtig ist aber zur Prophylaxe eines Gefäßverschlusses am Partnerauge die Abklärung der kardiovaskulären Risikofaktoren mit Blutdruckkontrolle und Bestimmung von Blutfetten, Blutzucker und Blutbild.

**Proliferative Retinopathie**

Bei ausgedehnten Ischämien (ZVV mehr als zehn, beim VAV mehr als fünf Papillenflächen) besteht ein Risiko zur Entstehung einer proliferativen Retinopathie und eines neovaskulären Sekundärglaukoms. Die indizierte panretinale Laserkoagulation kann durch den Einsatz von Anti-VEGF-Präparaten unterstützt werden.

**Frühgeborenenretinopathie (ROP)**

Bei der ROP steht pathogenetisch die Hypoxie-induzierte VEGF-vermittelte Angiogenese im Vordergrund. Kleinere Fallstudien haben gezeigt, dass sich unter Avastin Proliferationen zurückbilden und die normale Netzhautvaskularisation erfolgen kann. Schwere Komplikationen wie traktive Netzhautablösungen werden verhindert. Außerdem besteht die Hoffnung, dass in den betroffenen Kinderaugen periphere Gesichtsfelddefekte und langfristige Folgen wie die Myopieentwicklung durch Verzicht auf die panretinale Laserkoagulation vermieden werden können. Die großen kontrollierten Studien BEAT-ROP und BLOCK-ROP rekrutieren derzeit Patienten oder werten noch Daten aus. Die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet.