

AA 2010  
AUGENÄRZTLICHE AKADEMIE  
DEUTSCHLAND

1

## Minisymposium: Update intravitreale AMD-Therapie

AAD-K-152 Donnerstag 03.06.2010, 14.15 – 15.45 Uhr

**Individualisierte anti-VEGF-Therapie – Konzepte auf dem Prüfstand: Wunsch vs. WAVE** - Frank Holz

**Diagnostik unter anti-VEGF-Therapie – Möglichkeiten und Limitationen: was ist sinnvoll?** - Sebastian Wolf

**Prädiktive Faktoren der anti-VEGF-Therapie im Langzeitverlauf** - Daniel Pauleikhoff

**Intravitreale Injektionen im klinischen Alltag: Technik und optimiertes Patientenmanagement** - Michael Ulbig

Handouts: [www.augenklinik.uni-bonn.de](http://www.augenklinik.uni-bonn.de)

UNIVERSITÄT  
ANGEBURUNGEN BONN

2

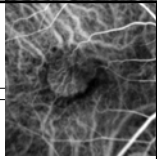
## Individualisierte anti-VEGF-Therapie – Konzepte auf dem Prüfstand: Wunsch vs. WAVE

Frank G. Holz

AAD  
3.6.2010  
Kurs K-152




### AMD: Risiko Spätform am Partnerauge



- Metaanalyse von 28 Studien
- Innerhalb von 12 Monaten entwickelte sich bei **12,2 %** der Patienten eine feuchte AMD im Partnerauge

**The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration**  
*A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis*

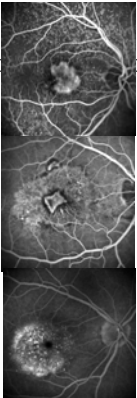
T Wong et al. *Ophthalmology* 115:116-126, 2008

### Anti-VEGF-Therapie

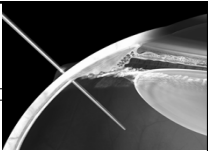
Zulassungsstudien Ranibizumab  
ca. 90 % „stabil“  
ca. 35 % Visusbesserung

Monatliche Injektionen

Prospektive Studien † ‚real life‘



### Individuelle ‚drug response‘



- Modifizierende genetische Faktoren
- Stimuli für die VEGF-Expression
- Clearance von endogenem VEGF
- Umweltfaktoren inkl. Diät
- Individuelle Erkrankungsprogression
- Verteilung, und Eliminierung der intravitreal verabreichten Substanz

### Anti-VEGF-Therapie

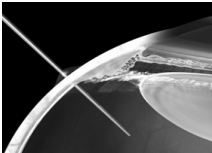
Ziel: Optimierung der Therapie  
→ bestmöglicher Visus

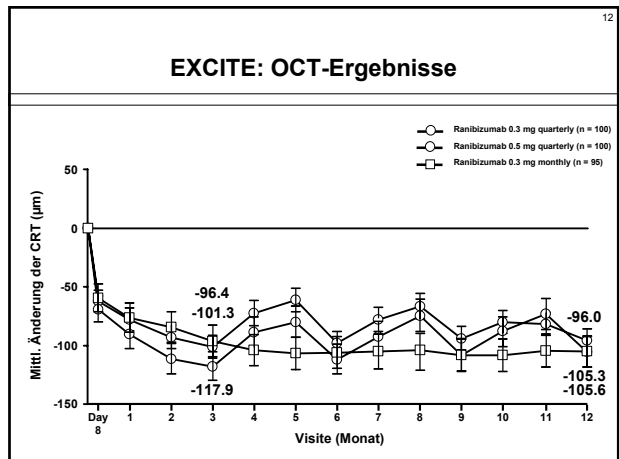
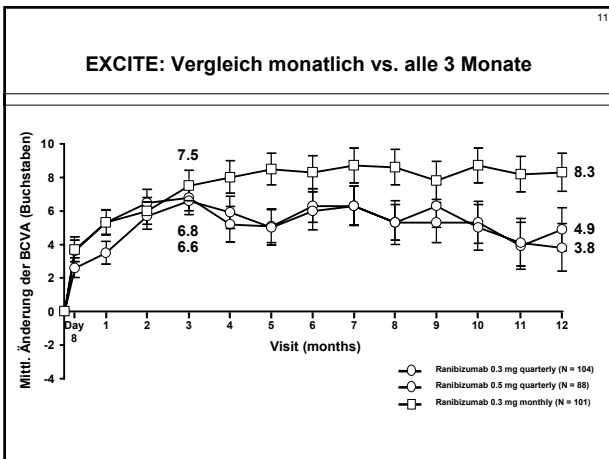
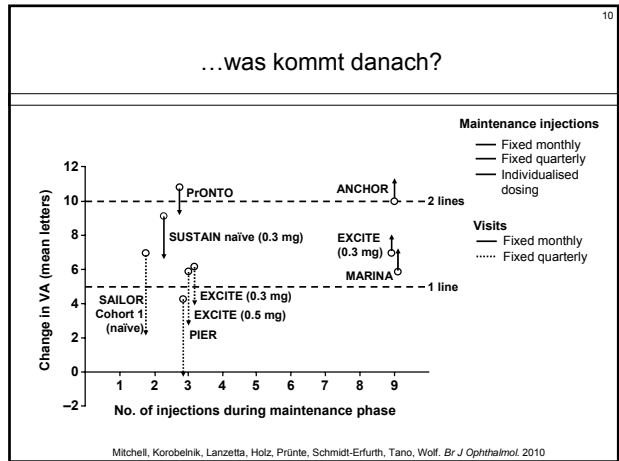
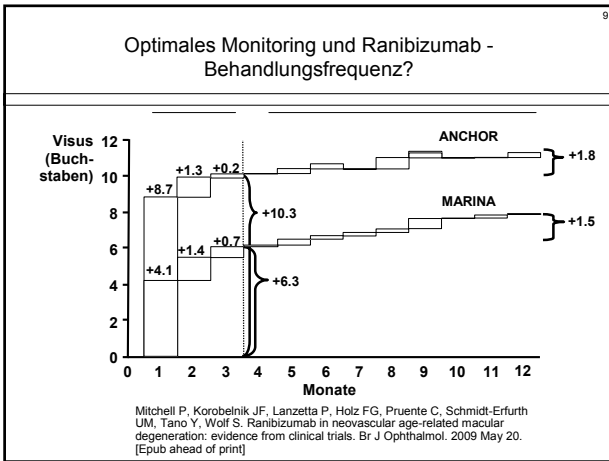
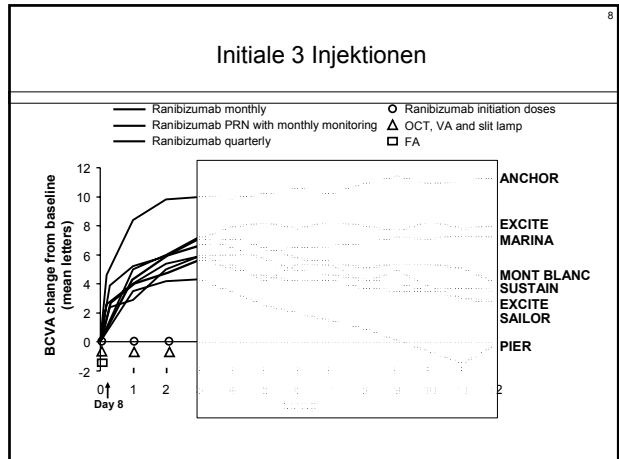
Vermeidung von  
überflüssiger Therapie = *Überdosierung*  
Unterlassung notwendiger Therapie = *Unterdosierung*

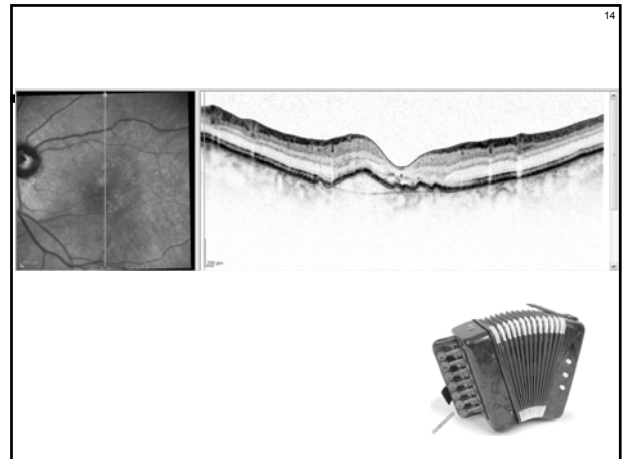
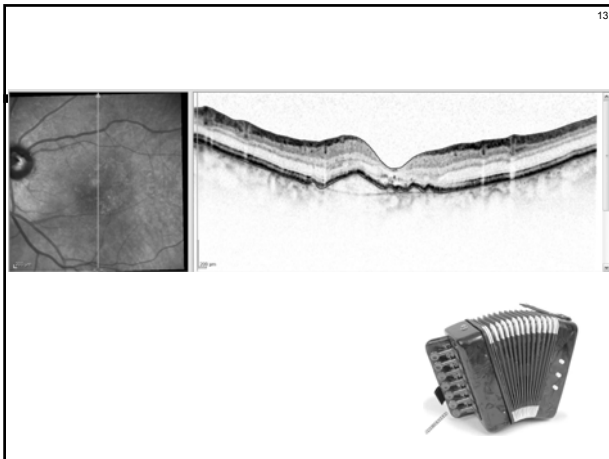
Zu viel: Kein zusätzlicher Visusgewinn, Endophthalmitisrisiko, Ressourcen  
Zu wenig: Visusverlust

~~"viel hilft viel"~~

~~"weniger ist mehr"~~







15

### Reinjektions-Kriterium > 5 Buchstaben Visusverlust?

Wie zuverlässig ist die Visusbestimmung?

European Medicines Agency  
**emea**

16

### > 5 Buchstaben Visusverlust

17

### PrONTO - Behandlungsschema

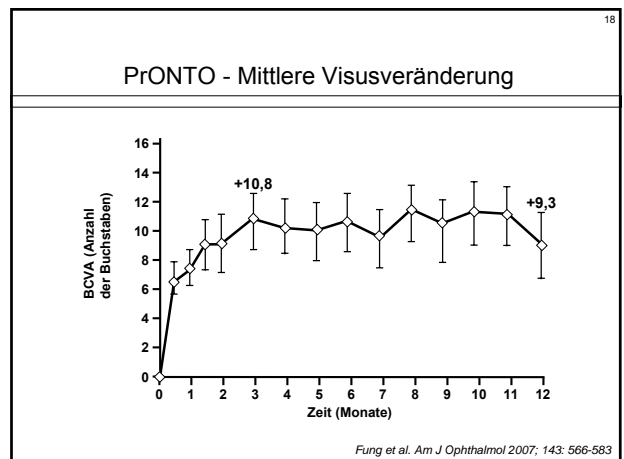
Monat	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	23	24
Ranibizumab 0,5 mg	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Besuche*	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□

↑ Primärer Endpunkt

□ Zusätzliche Ranibizumab Injektionen, wenn

- Verlust von  $\geq 5$  Buchstaben und im OCT Nachweis von Flüssigkeit in der Makula
- Zunahme der ZND um  $\geq 100 \mu\text{m}$  im OCT
- Neue Makulablutung
- Neues Areal einer klassischen CNV
- Nachweis von persistierender Flüssigkeit im OCT  $\geq 1$  Monat nach vorhergehender Injektion

Fung et al. Am J Ophthalmol 2007; 143: 566-583



### Individuelle Dosierung mit OCT-gesteuerten Reinjektionen reduziert Anzahl der Behandlungen

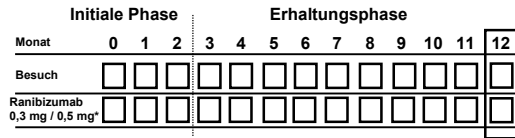
19

12-Monatsdaten	MARINA	ANCHOR	PrONTO
Mittlere Anzahl der Injektionen	13	13	5,6
Anzahl der Besuche	12	12	12
Mittlere Visusverbesserung (Buchstaben)	7,2	11,3	9,3

Fung et al. Am J Ophthalmol 2007; 143: 566-583

### SUSTAIN - Behandlungsschema

20

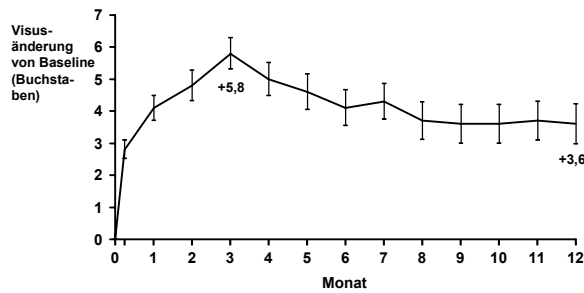


#### Re-Injektionskriterien

- Verlust von >5 Buchstaben oder ZND-Zunahme um >100 µm
- Option zur Nichtbehandlung bei VA >79 Buchstaben oder ZND ≤225 µm (nur behandlungsnaive Patienten)

### Mittlere BCVA Veränderung

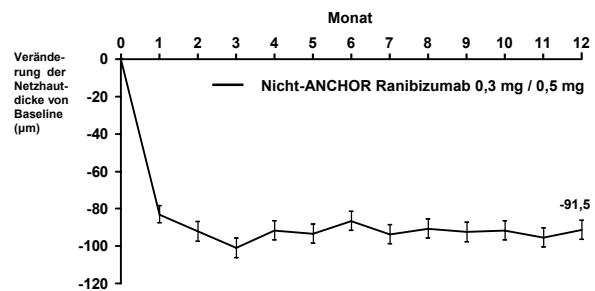
21



Holz FG et al. ARVO 2009

### Mittlere CRT-Veränderung (OCT)

22



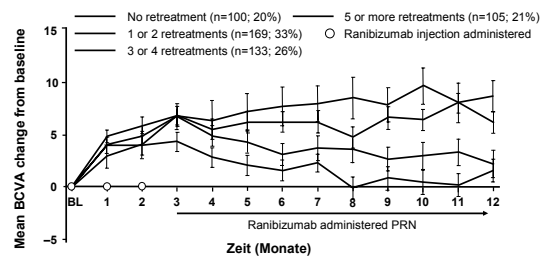
### Mittlere Anzahl der Behandlungen

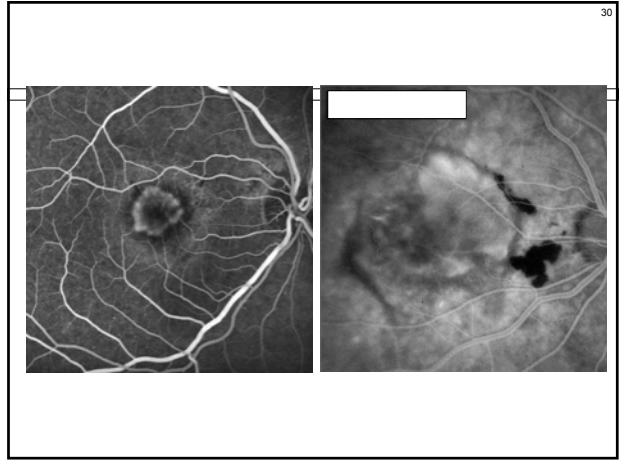
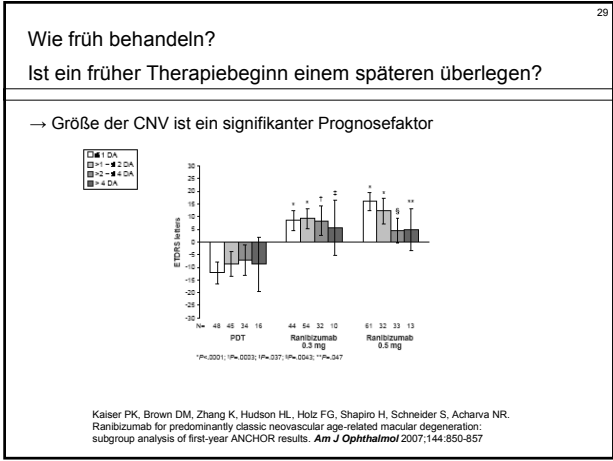
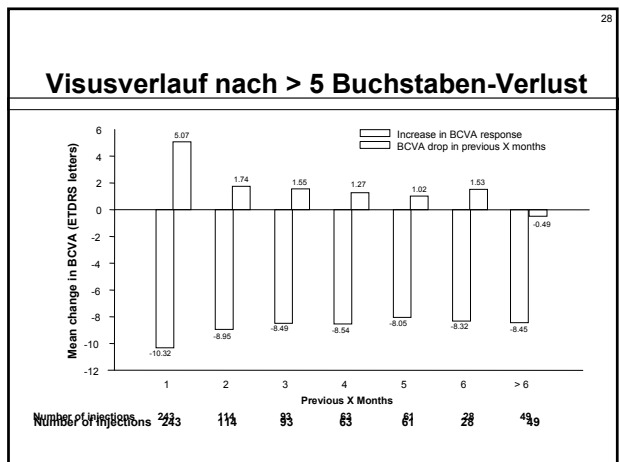
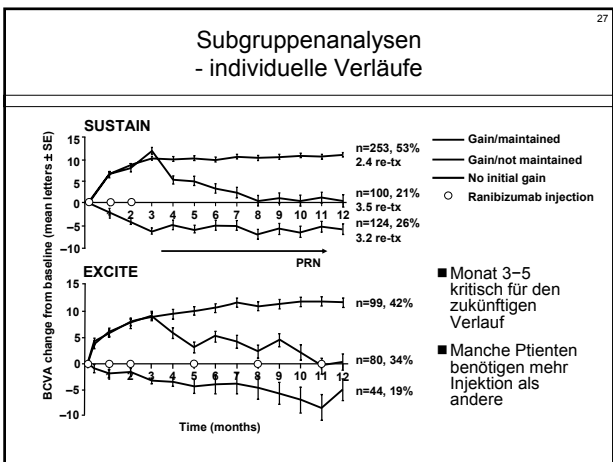
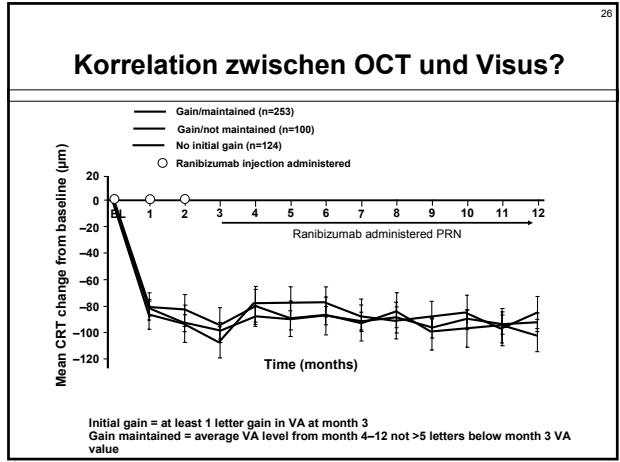
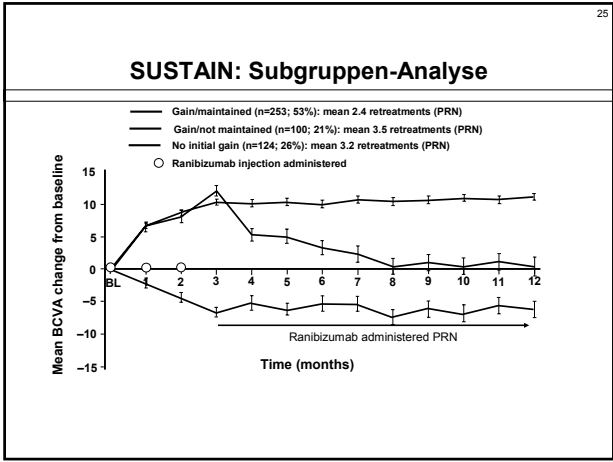
23

Statistik	Monate 0-2	Monate 3-11	Gesamt
n	513	513	513
Mittelwert, SD	2,9 (0,4)	2,7 (2,3)	5,6 (2,4)
Median	3,0	2,0	5,0
Minimum	1	0	1
Maximum	3	9	12

### 20% der Patienten benötigten keine weitere Injektion in der Erhaltungsphase

24





31

## WAVE-Studie

---

### Lucentis in Wet AMD: Evaluation of Visual Acuity and Quality of Life

32

## WAVE-Studie

---

- Erhebung der mittleren Anzahl der im Praxisalltag durchgeführten intravitrealen Injektionen mit Lucentis® über einen Zeitraum von 12 Monaten
- Erhebung von Daten zu den Therapieintervallen und dem Behandlungsschema in der flexiblen Erhaltungsphase
- Erhebung der Veränderung der BCVA von Therapiebeginn bis Beobachtungsende
- Erhebung der mittleren Veränderung der sehspezifischen Lebensqualität der Patienten
- Erfassung von unerwünschten Ereignissen

33

## WAVE-Studie

---

- Erhebungszeitraum:
  - Start: März 2008 – Abschluss: März 2010
- Beobachtungsdauer pro Patient:
  - ca. 12 Monate nach erster Lucentis® Injektion
  - Insgesamt auswertbar: 3.470 Patienten\*
    - Dokumentation bis Abschluss der Aufsättigungsphase: 3.124 Patienten\*
    - Dokumentation Erhaltungsphase bis Beobachtungsende: 2.587 Patienten\*
  - Injektionsrate:
    - Insgesamt im Mittel 4,33 Injektionen pro Patient
    - In der Aufsättigungsphase: 2,97 Injektionen pro Patient
    - Re-Injektionsrate in der Erhaltungsphase: 1,44 Injektionen pro Patient

\* Stand 01.04.2010

34

## Dauer des Genehmigungsverfahrens des Erstattungsantrags vor der Aufsättigungsphase

---

(in%) Basis: n = 1.948

Median	Mean	SD
8,0 Tage	20,0 Tage	38,7 Tage

35

## Mittlere Änderung des BCVA

---

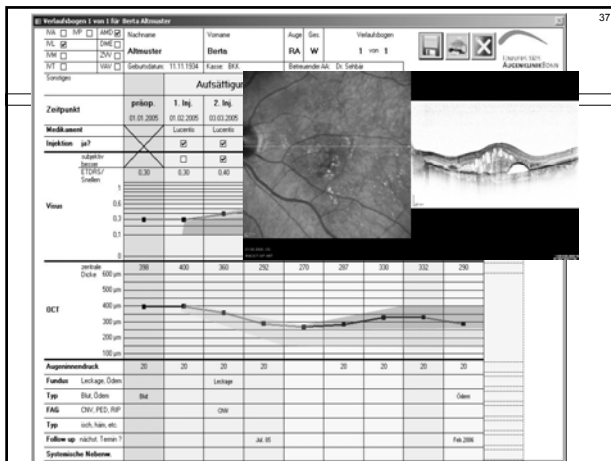
Mean (Basis: n = 3.405) +/- xx Mean der intraindividuellen Veränderung des BCVA zu Einschluss (Baseline)

Zeitpunkt	n	SD
Einschluss: Diagnose / Anamnese	n = 3.405	0,177
Aufsättigung: 1. Injektion	n = 3.353	0,179
Aufsättigung: 2. Injektion	n = 3.310	0,207
Aufsättigung: 3. Injektion	n = 3.252	0,220
Nach Aufsättigung	n = 3.052	0,238
Abschlussuntersuchung	n = 2.499	0,235

\* Bestkorrigierte Sehschärfe – Erhebung ETRS, Snellen Äquivalent, Andere – Konversion in Dezimal Visus

36

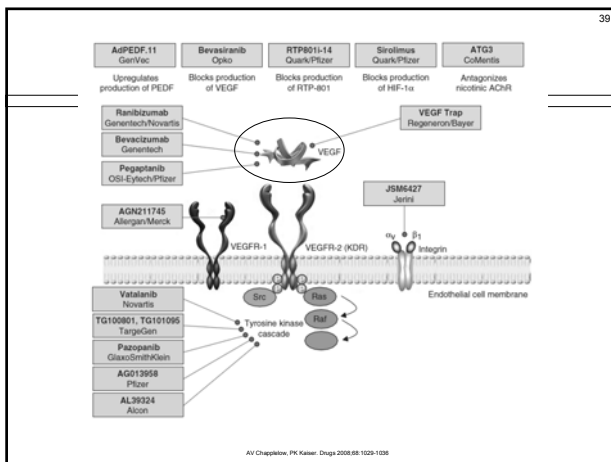
Meyer CH, Heib HM, Holz FG, RETINA 30, 369-77, 2010



### Zukünftiger Lösungsansatz Long-Acting Drug Delivery (LAD)

- Sustained-release formulations in ophthalmology:
  - Approved: *Vitrasert (1996)*, *Retisert (2005)*, *Ozurdex (2009)*
  - In development: *Iluvien*, *Lucentis*, *I-vation*
- Potential barriers to uptake:
  - Cost, complexity of implantation/replacement, safety profile
- Micropump technology?
  - Novel, implantable, refillable pump for intraocular drug delivery developed initially for glaucoma<sup>1</sup>

1. Avery RL et al. ARVO Annual Congress 2010, abstract 3799



### Zusammenfassung

- → so früh wie möglich behandeln
- Rechtzeitige Detektion von **Aktivitätszeichen**
- OCT-Kriterium > 100 µm erscheint nicht sinnvoll  
→ früher behandeln: "any fluid"
- Ideal: Ödementwicklung verhindern
- Aber: 'trockene, flache' Netzhaut keine Indikation zur Injektion
- In der Regel lange Therapiedauer