

# Monitoring, Wiederbehandlungs- und Prognoseparameter bei der Anti-VEGF-Therapie der AMD



AUGENÄRZTE



[www.scienceofamd.org](http://www.scienceofamd.org)

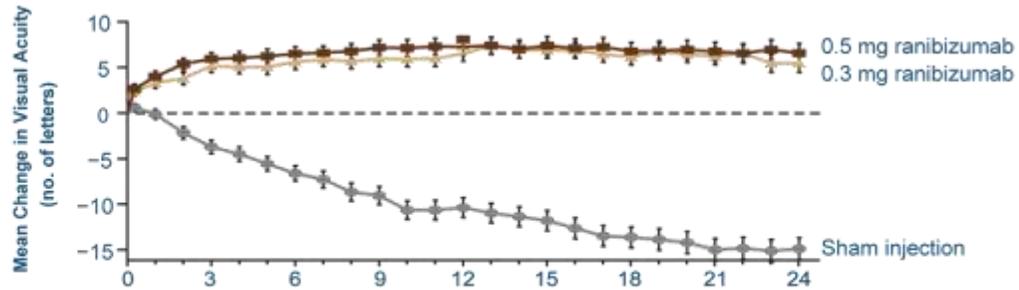
Stefan Koinzer

23.04.2016



[www.magna-charta.org](http://www.magna-charta.org)

# So fing alles an...



Mean Change From Baseline (day 7)	3	6	9	12	15	18	21	24	
0.5 mg of ranibizumab	+2.6	+5.9	+6.5	+7.2	+7.2	+7.4	+6.8	+6.7	+6.6
0.3 mg of ranibizumab	+2.3	+5.1	+5.6	+5.9	+6.5	+6.9	+6.1	+6.2	+5.4
Sham injection	+0.6	-3.7	-6.6	-9.1	-10.4	-11.8	-13.6	-15.0	-14.9

## MARINA (2006)

Ranibizumab (Lucentis) bei okkultem CNV  
IST WIRKSAM!



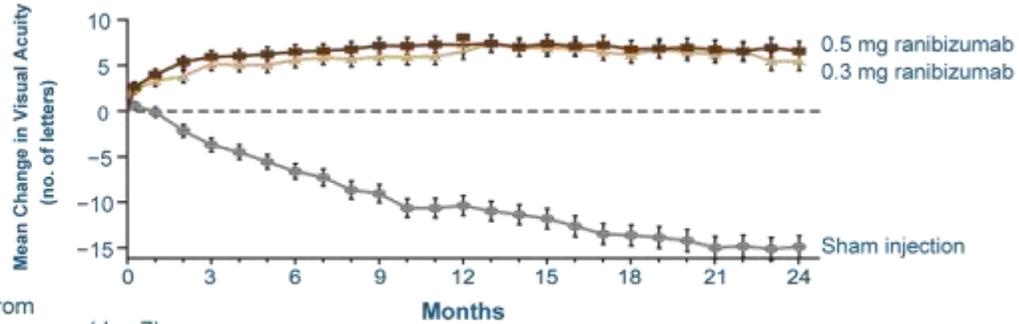
N Engl. J. Medicine



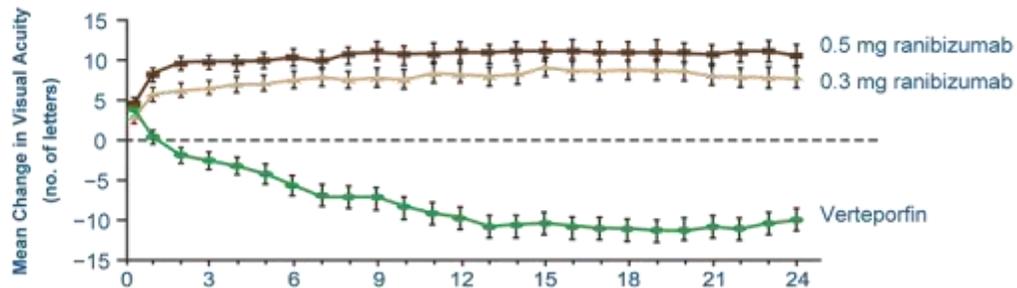
**AUGENÄRZTE**



# So fing alles an...



Mean Change From Baseline (day 7)	0	3	6	9	12	15	18	21	24
0.5 mg of ranibizumab	+2.6	+5.9	+6.5	+7.2	+7.2	+7.4	+6.8	+6.7	+6.6
0.3 mg of ranibizumab	+2.3	+5.1	+5.6	+5.9	+6.5	+6.9	+6.1	+6.2	+5.4
Sham injection	+0.6	-3.7	-6.6	-9.1	-10.4	-11.8	-13.6	-15.0	-14.9



Mean Change From Baseline (day 7)	0	3	6	9	12	15	18	21	24
0.5 mg of ranibizumab	+4.6	+10.0	+10.6	+11.4	+11.3	+11.4	+11.1	+10.9	+10.7
0.3 mg of ranibizumab	+2.9	+6.8	+7.9	+8.1	+8.5	+9.4	+9.2	+8.4	+8.1
Verteporfin	+3.9	-2.5	-5.6	-7.2	-9.6	-10.4	-11.2	-10.7	-9.8

## MARINA (2006)

Ranibizumab (Lucentis) bei okkulten CNV IST WIRKSAM!



N Engl. J. Medicine

## ANCHOR (2009)

Ranibizumab (Lucentis) bei klassischer CNV ist der PDT überlegen.



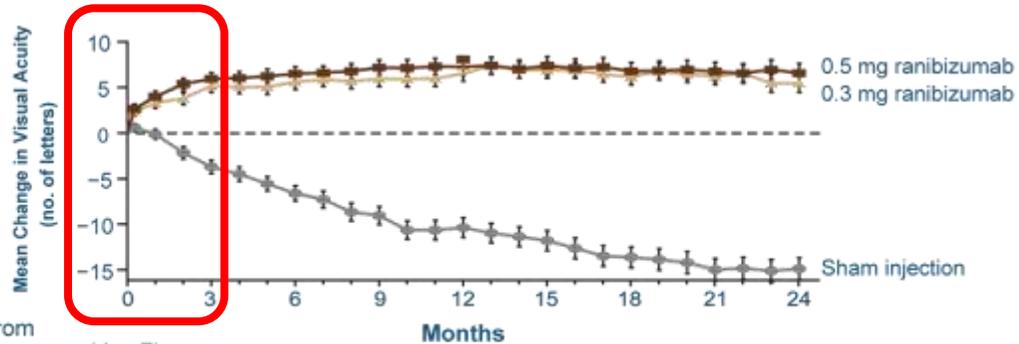
**AUGENÄRZTE**



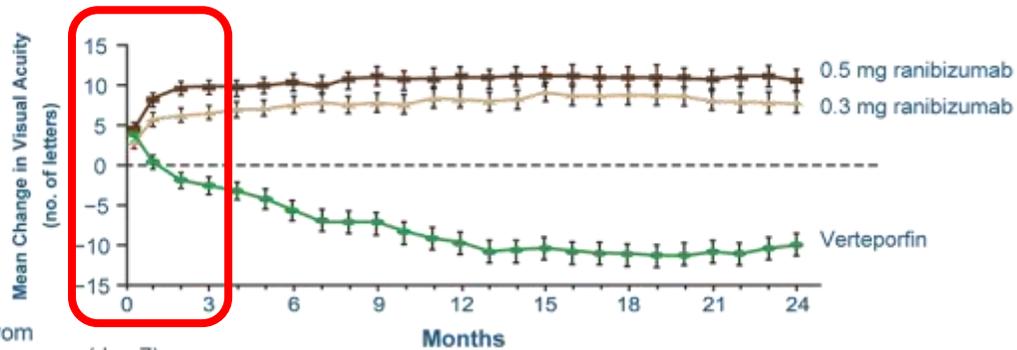
# Was ist davon bis heute geblieben?



AUGENÄRZTE



Mean Change From Baseline	(day 7)	3	6	9	12	15	18	21	24
0.5 mg of ranibizumab	+2.6	+5.9	+6.5	+7.2	+7.2	+7.4	+6.8	+6.7	+6.6
0.3 mg of ranibizumab	+2.3	+5.1	+5.6	+5.9	+6.5	+6.9	+6.1	+6.2	+5.4
Sham injection	+0.6	-3.7	-6.6	-9.1	-10.4	-11.8	-13.6	-15.0	-14.9



Mean Change From Baseline	(day 7)	3	6	9	12	15	18	21	24
0.5 mg of ranibizumab	+4.6	+10.0	+10.6	+11.4	+11.3	+11.4	+11.1	+10.9	+10.7
0.3 mg of ranibizumab	+2.9	+6.8	+7.9	+8.1	+8.5	+9.4	+9.2	+8.4	+8.1
Verteporfin	+3.9	-2.5	-5.6	-7.2	-9.6	-10.4	-11.2	-10.7	-9.8

- 1) **dramatischer!** Visusanstieg unter monatlichen Injektionen am Anfang (“UPLOAD” über 3 Monate)
- 2) nach dem Upload bestenfalls Visuserhalt unter monatlichen Injektionen
- 3) das monatliche (fixem) Injektionsschema benötigt keine Monitoringuntersuchungen, gut planbar
- 4) **extrem aufwändiges Schema!**  
12 Injektionen / Jahr

# IVOM-Behandlung – gelebte Praxis

WAVE-Studie: 2227 Patienten, Behandlung ab 01-09/2009 bis 08/2011



UGENÄRZTE

**Table 3** Summary of resource utilisation and changes in visual acuity score from baseline per country (effectiveness analysis set)

Country	N	Mean overall visits in full 2 years	Mean performed VA tests in full 2 years	Mean performed OCTs in full 2 years	Mean injections in full 2 years	Change in VA score to day 90*	Change in VA score to year 1*	Change in VA score to year 2*	Mean VA score at year 2*
Countries enrolling >400 patients									
UK	410	18.4	17.8	16.6	9.0	5.7	6.0	4.1	59.0
The Netherlands	350	12.7	7.0	5.9	8.7	4.6	3.8	2.6	52.4
France	398	13.4	9.2	9.1	6.3	4.1	0.8	-1.1	54.4
Germany	420	10.8	7.7	3.4	5.6	3.3	1.1	-0.8	51.9
Italy	365	12.7	6.5	4.9	5.2	1.4	0	-2.9	62.7
Countries enrolling <400 patients									
Ireland	49	13.6	NA	NA	11.0	3.0	2.3	3.3	68.0
Canada	188	13.8	NA	NA	9.9	4.0	3.2	1.6	46.5
Venezuela	47	8.3	NA	NA	3.2	3.3	2.6	1.4	47.8

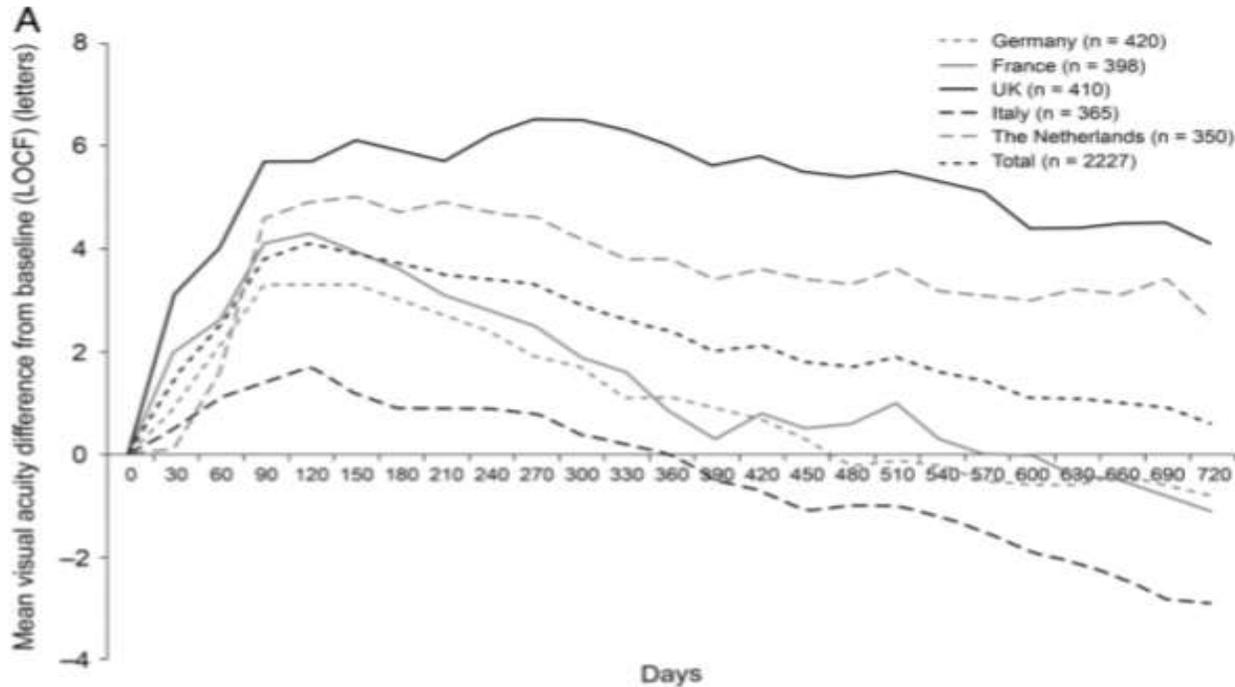
\*Last observation carried forward analysis.

NA, not available; OCT, optical coherence tomography; VA, visual acuity.

Holz FG, et al. *Br J Ophthalmol* 2014;0:1–7. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305327

# Gelebte Praxis und ihr „Erfolg“ oder ERFOLG! ?

➔ **monatl. IVOM (+10 letters)**



➔ **Spontanverlauf (-10 letters)**



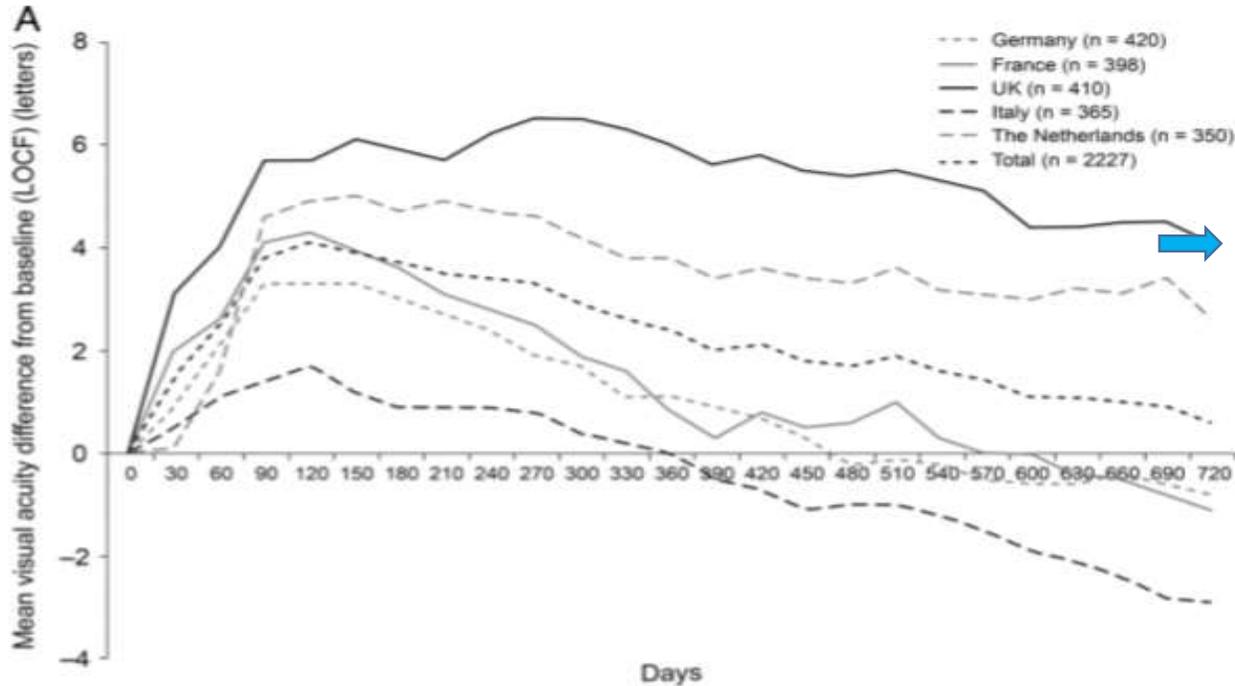
**AUGENÄRZTE**

# Gelebte Praxis und ihr „Erfolg“ oder ERFOLG! ?



OPHTHALMOLOGENÄRZTE

→ **monatl. IVOM (+10 letters)**



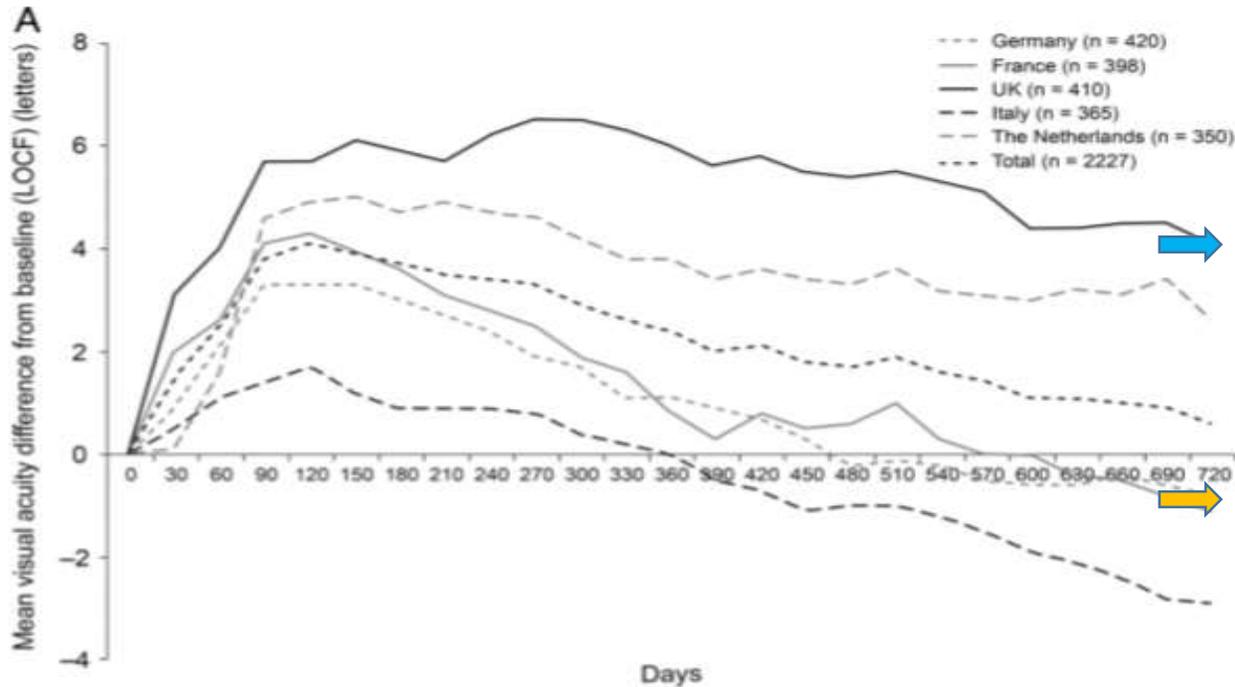
→ **Spontanverlauf (-10 letters)**

# Gelebte Praxis und ihr „Erfolg“ oder **ERFOLG!** ?



ENÄRZTE

→ **monatl. IVOM (+10 letters)**



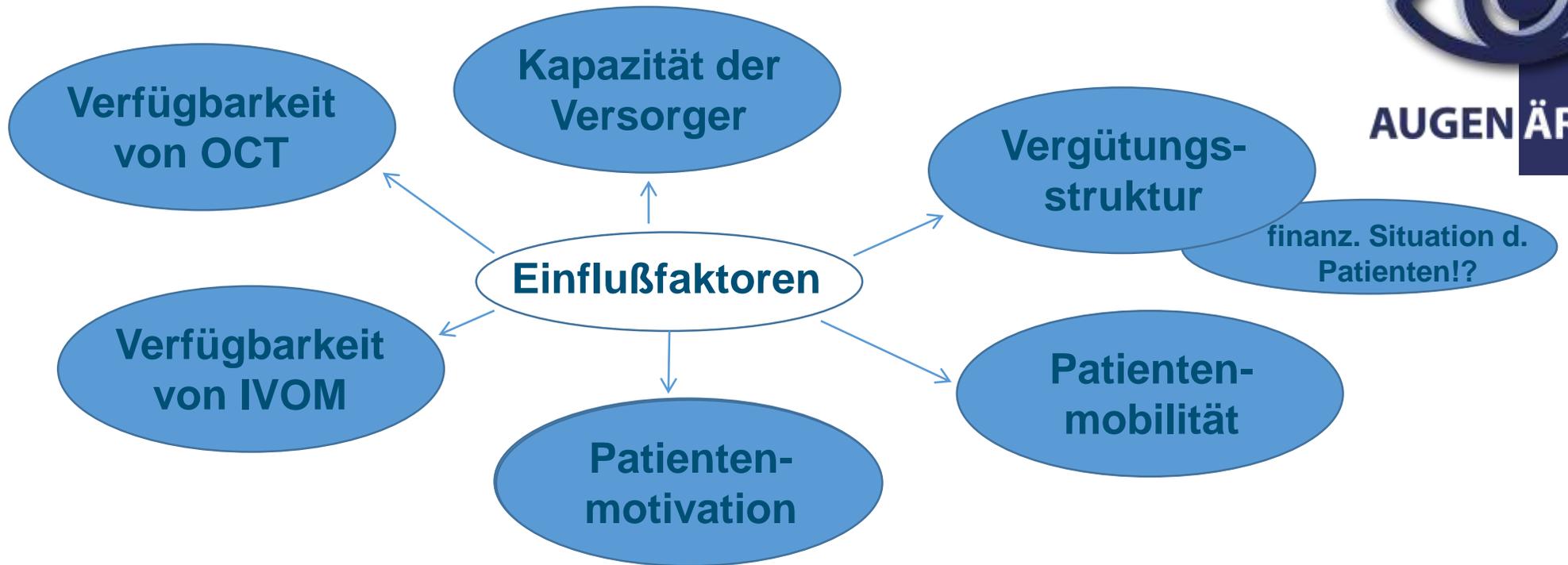
**United Kingdom, real life (+4 letters)**



**Deutschland, real life (-1 letter)**

→ **Spontanverlauf (-10 letters)**

# Wir suchen den besten Kompromiß...



**AUGENÄRZTE**

... es gibt viel zu gewinnen!

# Wir suchen den besten Kompromiß...



**AUGENÄRZTE**



... es gibt viel zu gewinnen!

# Wir suchen den besten Kompromiß...



UGENÄRZTE

Situation d.  
nten!?



motivation

Arzt-  
kompetenz

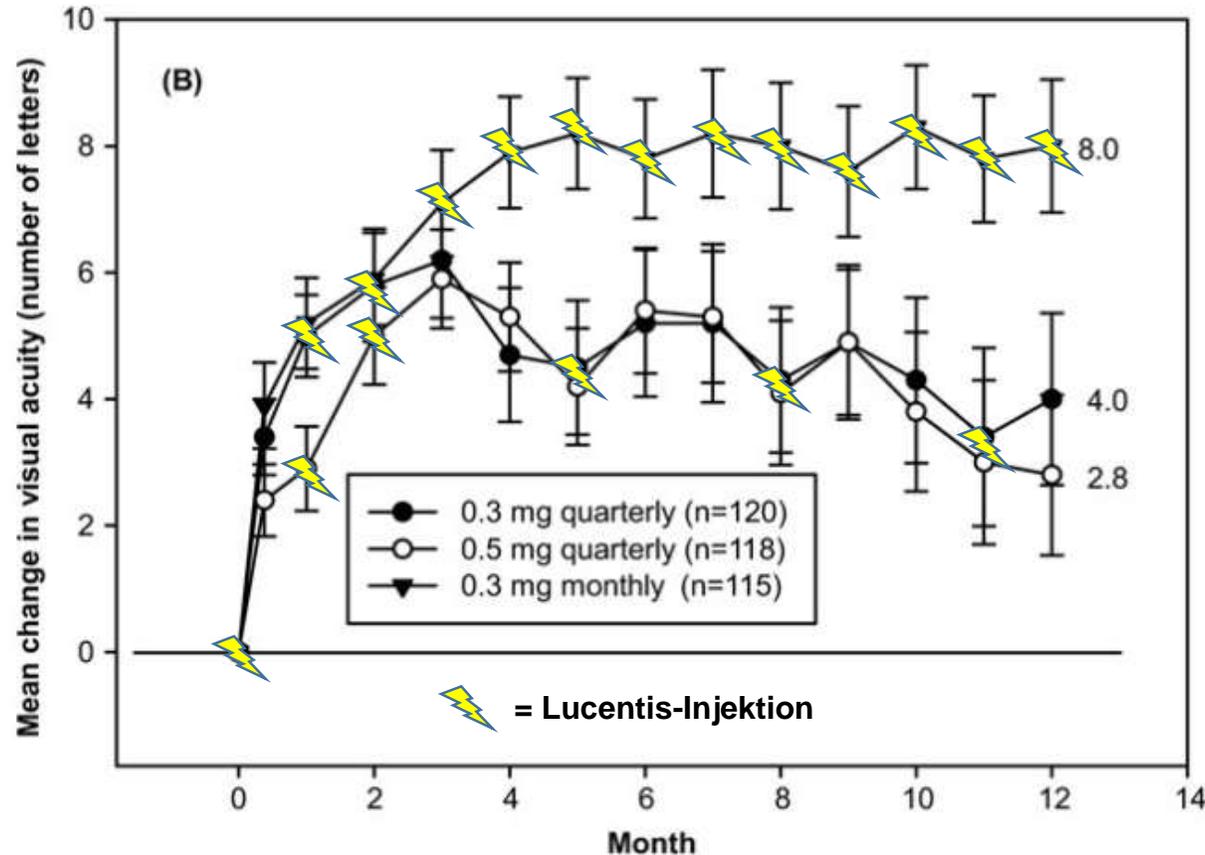
Die Sachlage und der beste  
Kompromiß sind für jeden Arzt /  
jede Praxis anders.

... es gibt viel zu gewinnen!

# Ein Schritt weiter: Upload und quartalsweise IVOM



AUGENÄRZTE

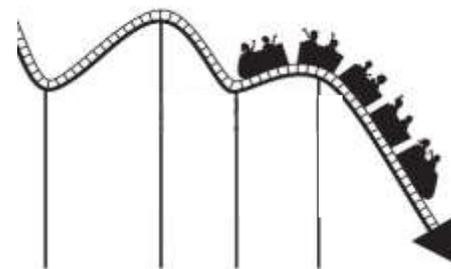


## EXCITE-Studie (je 115-120 Pat.)

- Lucentis 0,3 mg monatlich
- Lucentis 0,5 mg Upl + quart.
- Lucentis 0,3 mg Upl. + quart.

## Lektion 1: Zieharmonikaphänomen

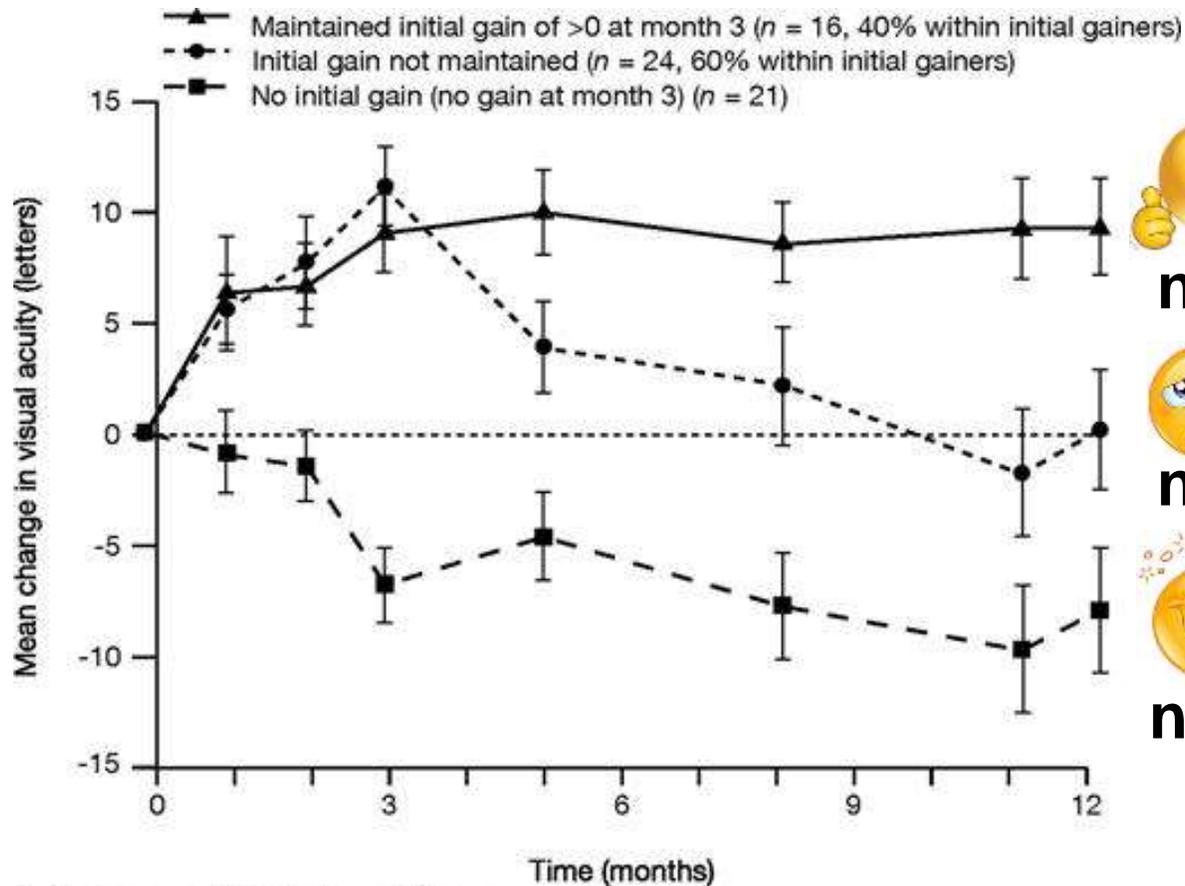
fixe quartalsweise Injektionen führen zum auf und ab von Visus und Netzhautdicke mit einem netto **VISUSVERLUST**



# Lektion 2: IVOM-Erfolg **individuell** unterschiedlich!



AUGENÄRZTE



n=16



n=24



n=21

PIER-Studie (je 61-63 Pat, 2 J.)

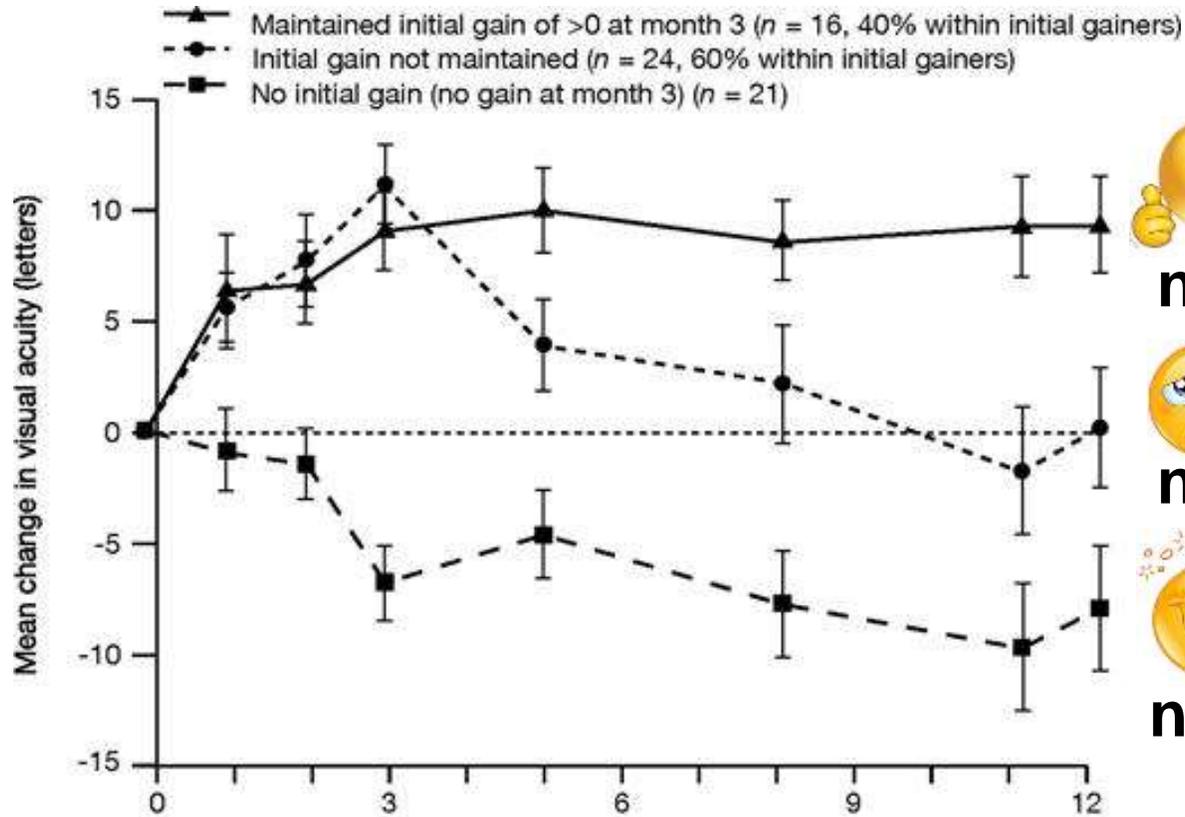
- Scheininjektion Upl + quart.
- Lucentis 0,3 mg Upl. + quart.
- **Lucentis 0,5 mg Upl + quart.**

Ergebnisse EXCITE-Studie vergleichbar

# Lektion 2: IVOM-Erfolg **individuell** unterschiedlich!



AUGENÄRZTE



n=16



n=24



n=21

PIER-Studie (je 61-63 Pat, 2 J.)

- Scheininjektion Upl + quart.
- Lucentis 0,3 mg Upl. + quart.
- **Lucentis 0,5 mg Upl + quart.**

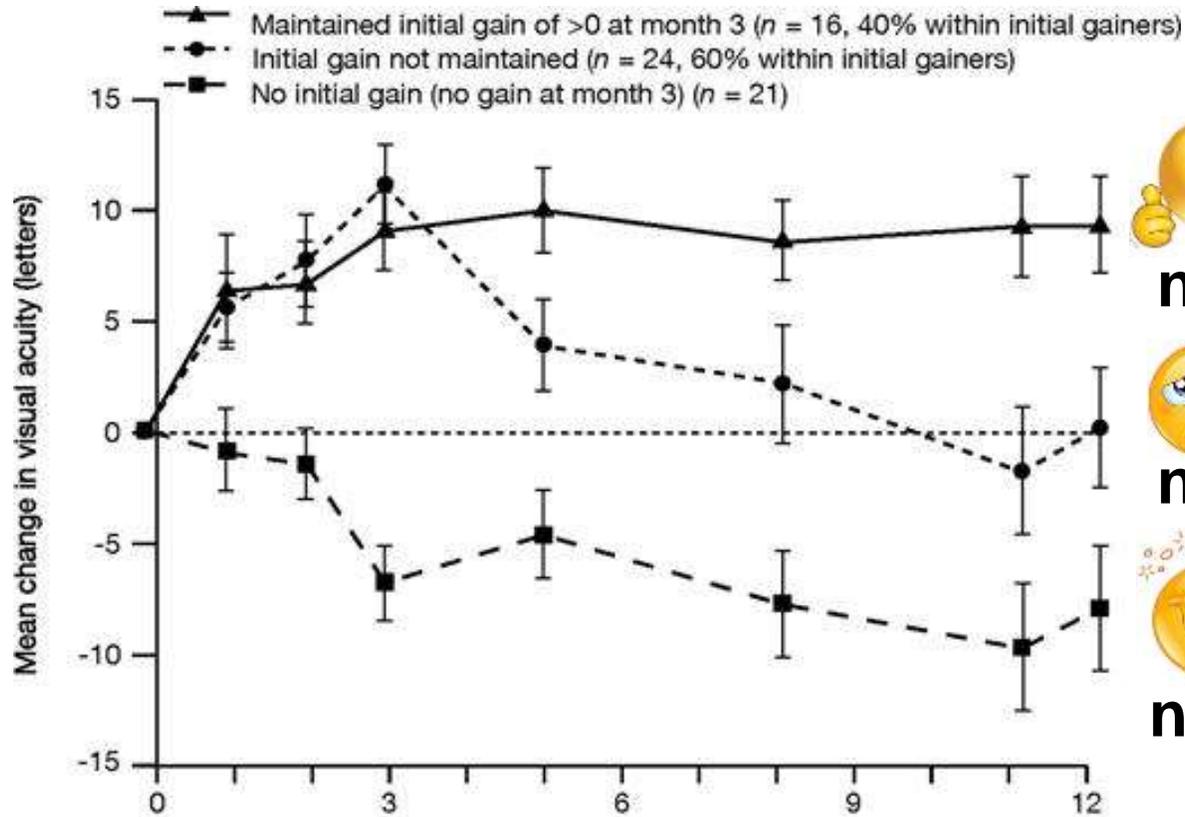
Ergebnisse EXCITE-Studie vergleichbar

- 1) Fixes Schema ohne Monitoring und mit weniger Injektionen (6 im ersten Jahr)
- 2) Behandlungserfolg für 1/3 der Patienten fehlend, für 1/3 schwach, nur 1/3 mit Erfolg.

# Lektion 2: IVOM-Erfolg **individuell** unterschiedlich!



AUGENÄRZTE



n=16



n=24



n=21

PIER-Studie (je 61-63 Pat, 2 J.)

- Scheininjektion Upl + quart.
- Lucentis 0,3 mg Upl. + quart.
- **Lucentis 0,5 mg Upl + quart.**

Ergebnisse EXCITE-Studie vergleichbar

Es muß eine individualisierte Therapie erfolgen. Hier kommt OCT ins Spiel. Erste Studie zur OCT-basierten re-Injektion: SUSTAIN (2011).

„Pro re nata“ (PRN) = „as needed“

SUSTAIN (n=513) +3,6 letters / 1 Jahr

vs

PrONTO (n=40) +9,3 letters / 1 Jahr

Hängt das Visusergebnis vom  
Injektionsschema oder den richtigen  
re-Indikationskriterien ab?



**AUGENÄRZTE**

# „Pro re nata“ (PRN) im großen Stil

CATT-Studie: industrieunabhängig (+/- IVAN)  
(2011 N Engl. J. Medicine)

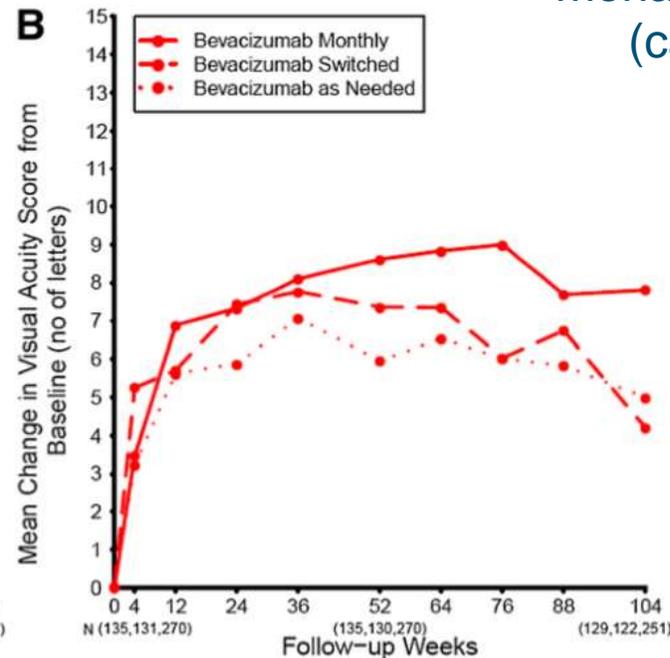
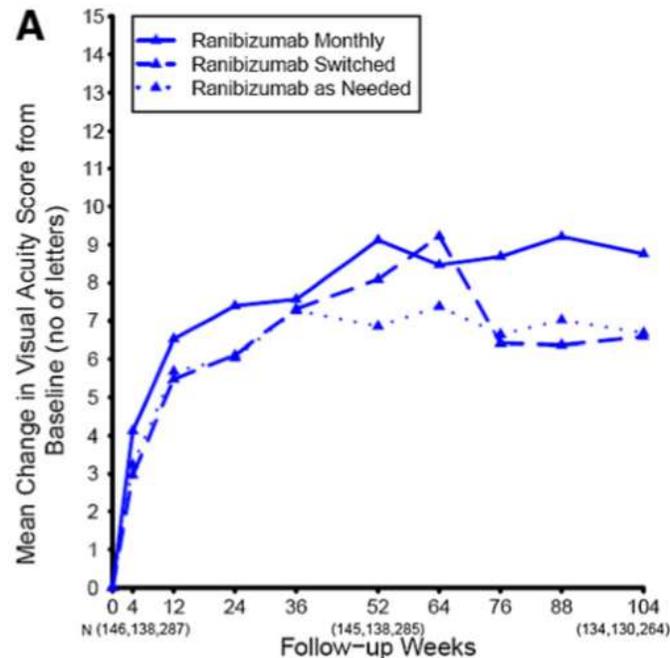


AUGENÄRZTE

Lucentis vs. Avastin  
monatlich vs. PRN (OCT monatl.)  
(ca. 4 x 300 Pat. / 2 Jahre)

## Re-Injektionskriterien:

- Flüssigkeit im TD-OCT
- neue/persist. Blutung
- Visusabfall zum Vorbefund
- FAG-Leckage
- CNV-Wachstum im FAG



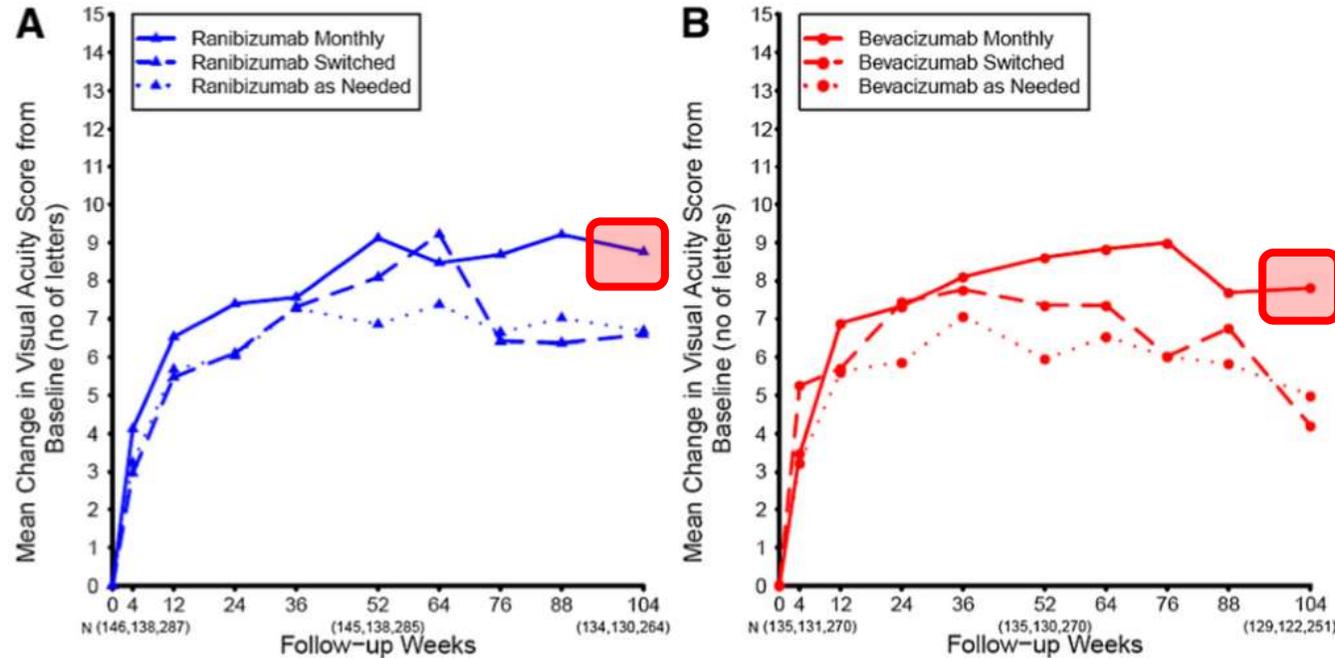
# „Pro re nata“ (PRN) im großen Stil

CATT-Studie: industrieunabhängig (+/- IVAN)  
(2011 N Engl. J. Medicine)

Lucentis vs. Avastin  
monatlich vs. PRN (OCT monatl.)  
(ca. 4 x 300 Pat. / 2 Jahre)



AUGENÄRZTE



- **Lektion 1: Avastin = Lucentis**  
Avastin: syst. NW!

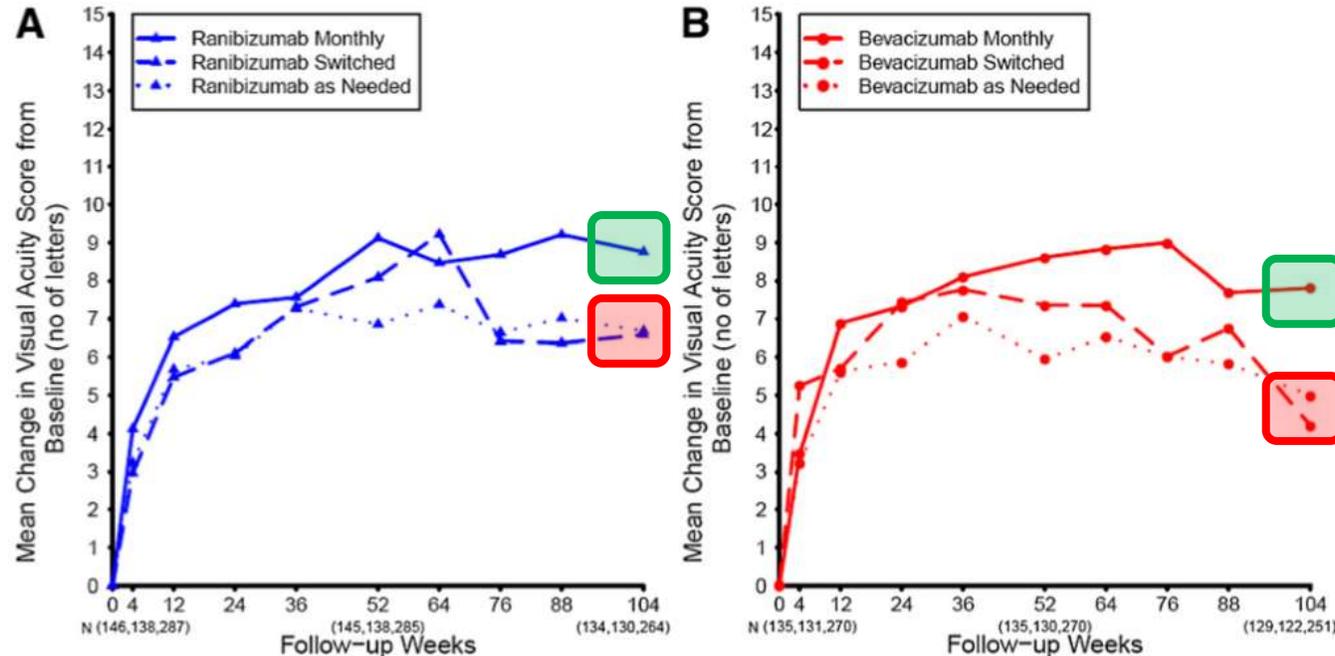
# „Pro re nata“ (PRN) im großen Stil

CATT-Studie: industrieunabhängig (+/- IVAN)  
(2011 N Engl. J. Medicine)

Lucentis vs. Avastin  
monatlich vs. PRN (OCT monatl.)  
(ca. 4 x 300 Pat. / 2 Jahre)



AUGENÄRZTE



- **Lektion 1:** Avastin = Lucentis  
Avastin: syst. NW!
- **Lektion 2:** PRN schlechter als monatlich

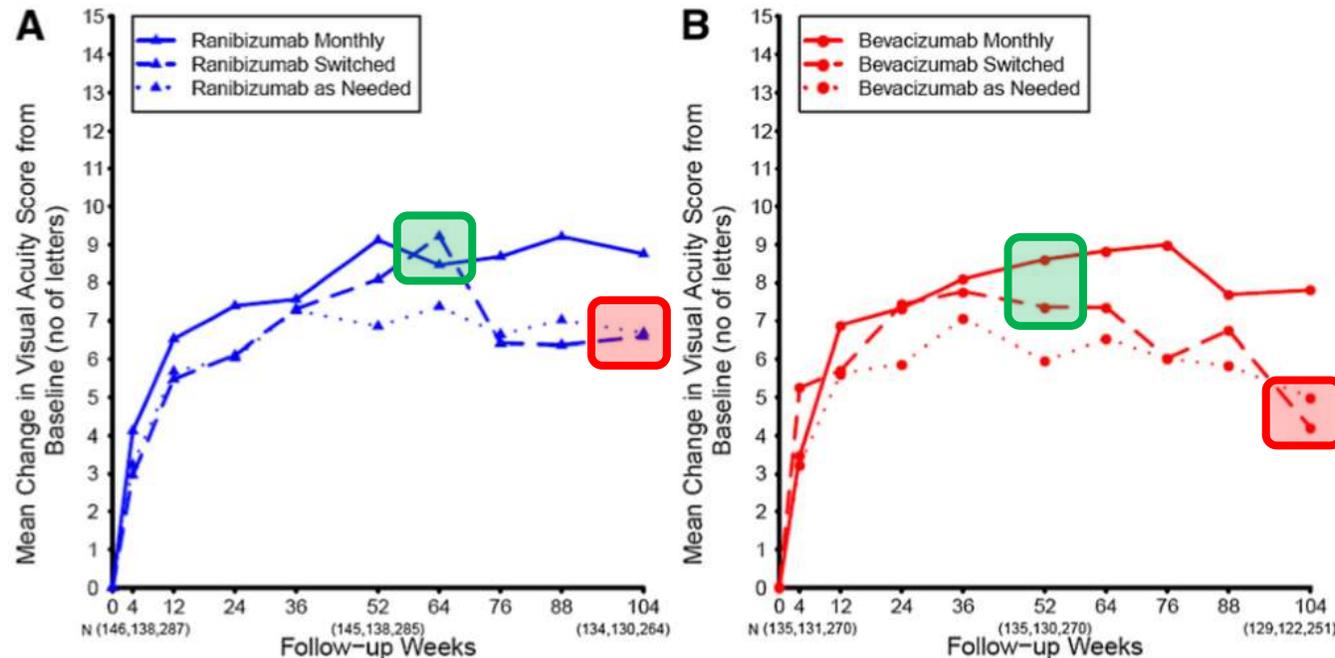
# „Pro re nata“ (PRN) im großen Stil

CATT-Studie: industrieunabhängig (+/- IVAN)  
(2011 N Engl. J. Medicine)

Lucentis vs. Avastin  
monatlich vs. PRN (OCT monatl.)  
(ca. 4 x 300 Pat. / 2 Jahre)



AUGENÄRZTE



- **Lektion 1:** Avastin = Lucentis  
Avastin: syst. NW!
- **Lektion 2:** PRN schlechter als monatlich
- **Lektion 3:** PRN im 2. Jahr vernichtet Erfolg von monatl. im ersten Jahr

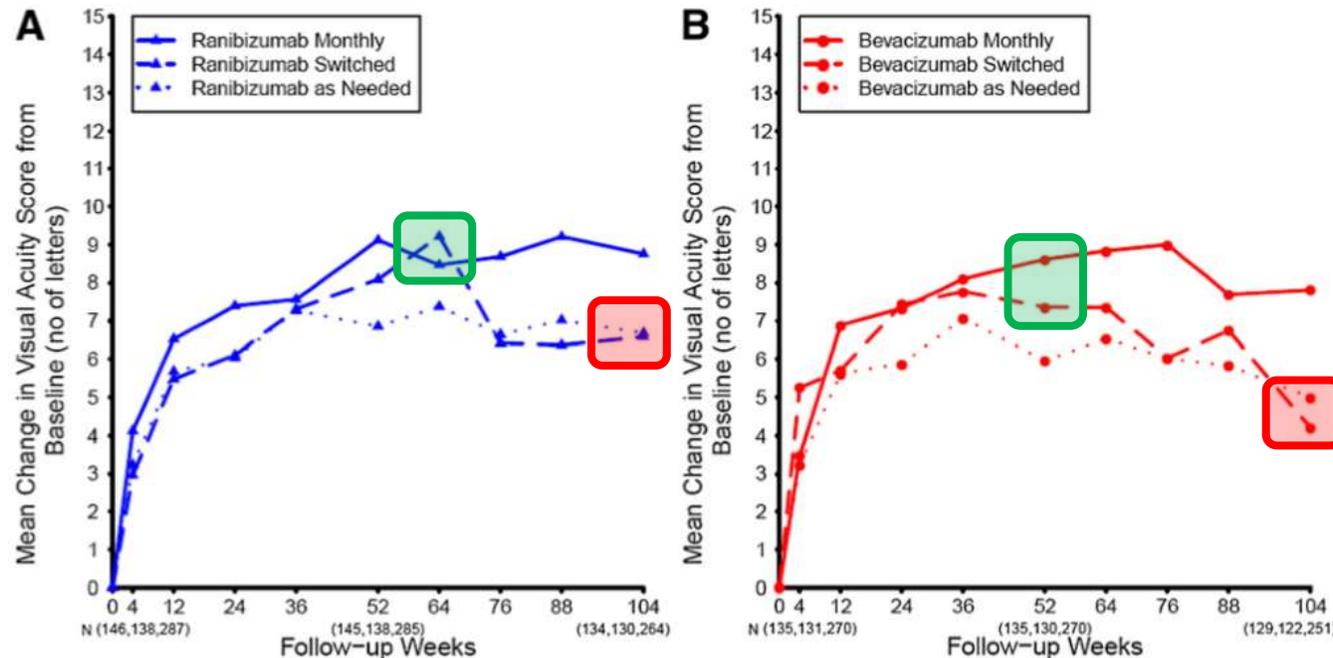
# „Pro re nata“ (PRN) im großen Stil

CATT-Studie: industrieunabhängig (+/- IVAN)  
(2011 N Engl. J. Medicine)

Lucentis vs. Avastin  
monatlich vs. PRN (OCT monatl.)  
(ca. 4 x 300 Pat. / 2 Jahre)



AUGENÄRZTE



- **Lektion 1:** Avastin = Lucentis  
Avastin: syst. NW!
- **Lektion 2:** PRN schlechter als monatlich
- **Lektion 3:** PRN im 2. Jahr vernichtet Erfolg von monatl. im ersten Jahr
- **Lektion 4 (IVAN):** Range < 8 IVOM (bestes ¼)  
>20 IVOM (schlechtestes ¼)  
**Keine Prognose möglich!**

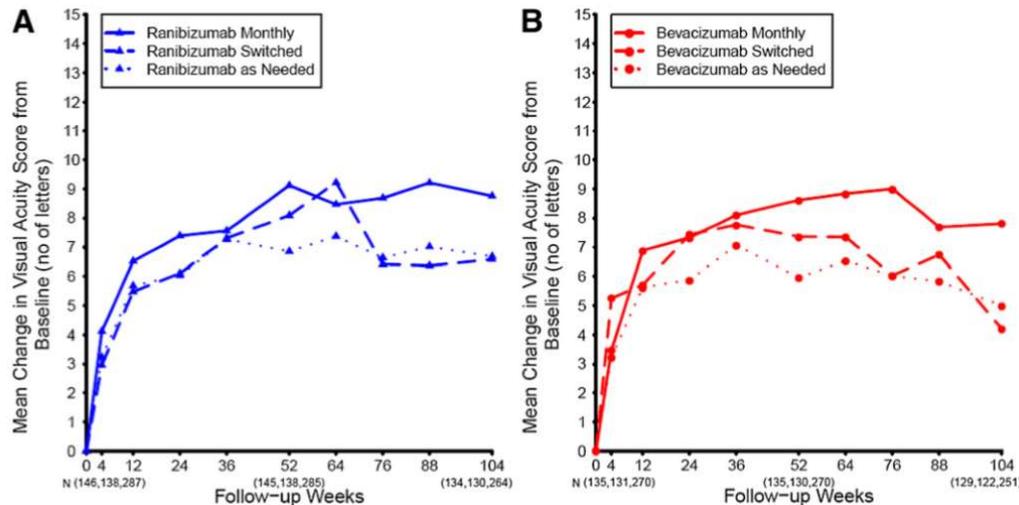
# „Pro re nata“ (PRN) im großen Stil

CATT-Studie: industrieunabhängig (+/- IVAN)  
(2011 N Engl. J. Medicine)

Lucentis vs. Avastin  
monatlich vs. PRN (OCT monatl.)  
(ca. 4 x 300 Pat. / 2 Jahre)



AUGENÄRZTE



- **Lektion 1:** Avastin = Lucentis  
*Avastin: syst. NW!*
- **Lektion 2:** PRN schlechter als monatlich
- **Lektion 3:** PRN im 2. Jahr vernichtet  
Erfolg von monatl. im ersten Jahr
- **Lektion 4:** Spannweite in 2 Jahren  
< 8 IVOM (bestes ¼) bis  
>20 IVOM (schlechtestes ¼)  
keine Prognosefaktoren!

- 1) PRN kommt mit weniger Injektionen / Jahr aus (ca. 7 im ersten Jahr)
- 2) sehr aufwändiges Monitoring mit monatlichem OCT, Visuserhalt mäßig

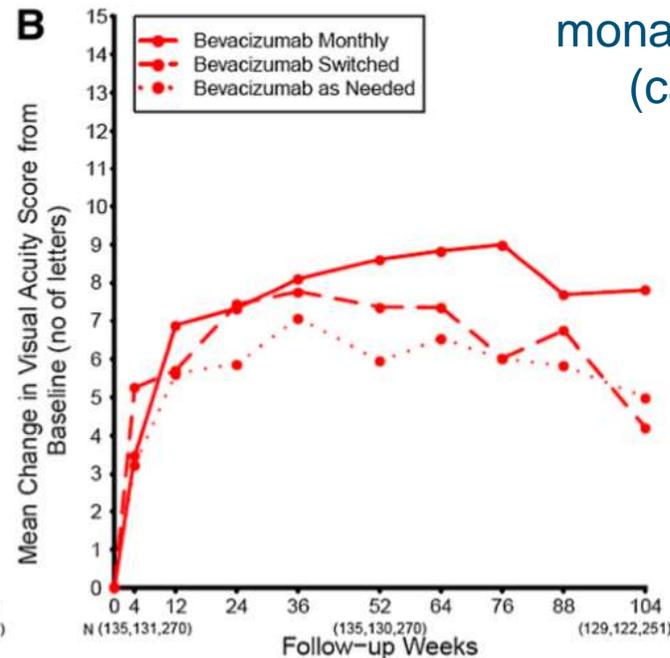
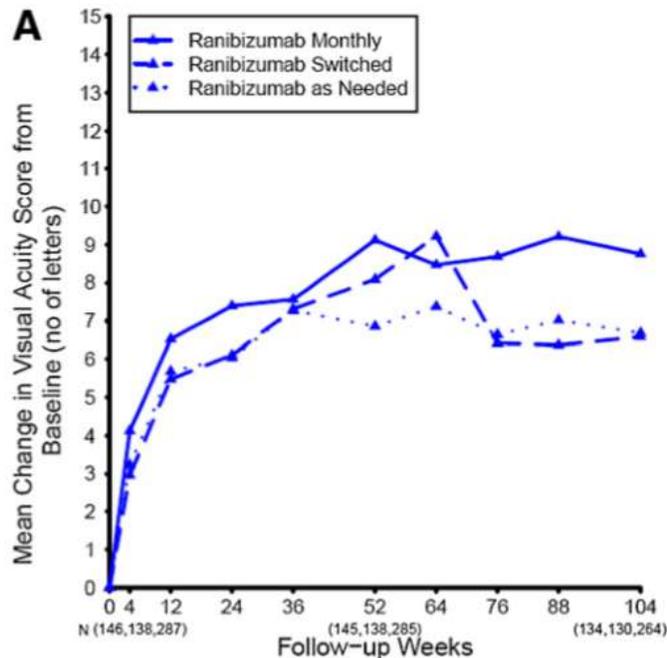
# „Pro re nata“ (PRN) im großen Stil

Zum vollen Visuserhalt wird eine „proaktive“ Behandlung benötigt, die schon vor der Verschlechterung injiziert (so viel wie nötig) und das individuelle Ansprechen berücksichtigt (so wenig wie möglich). Die Geburtsstunde des „TREAT AND EXTEND“-Schemas.



AUGENÄRZTE

Lucentis vs. Avastin  
monatlich vs. PRN (OCT monatl.)  
(ca. 4 x 300 Pat. / 2 Jahre)

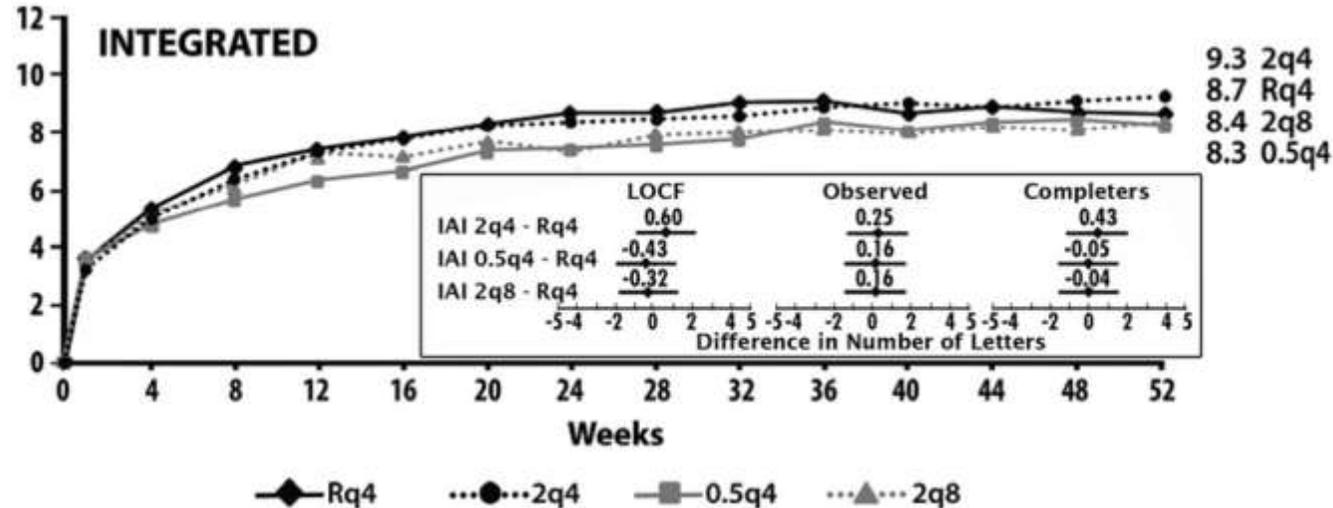


- **Lektion 1:** Avastin = Lucentis  
Avastin: syst. NW!
- **Lektion 2:** PRN schlechter als monatlich
- **Lektion 3:** PRN im 2. Jahr vernichtet Erfolg von monatl. im ersten Jahr

# Der Nachzügler Aflibercept (Eylea): VIEW Studien



AUGENÄRZTE

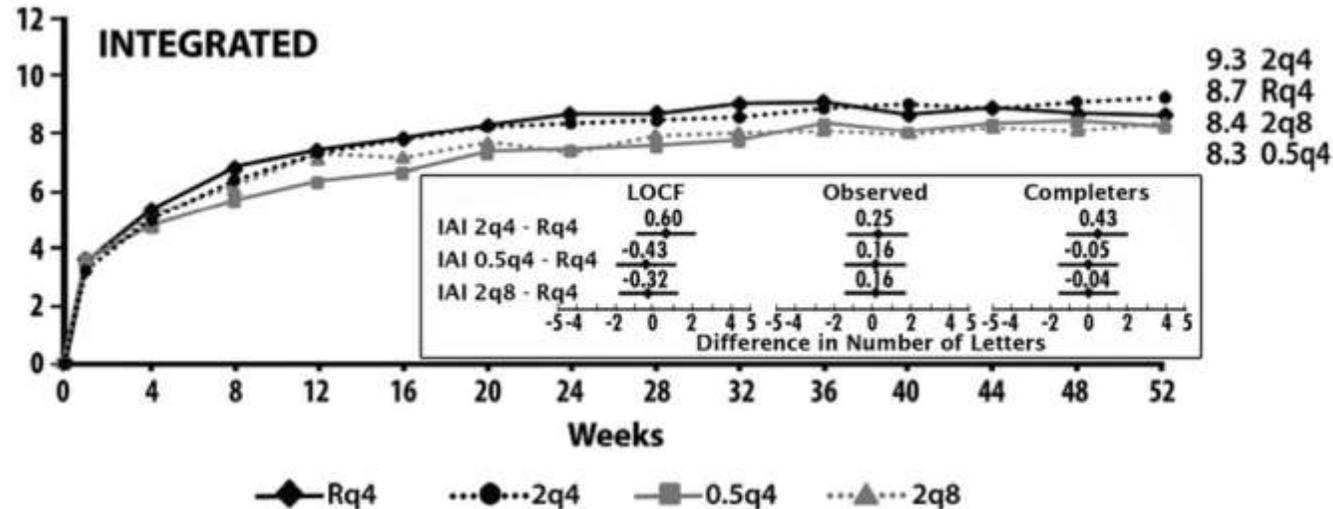


- 4 Gruppen
  - 1. Lucentis monatlich (Rq4)
  - 2. Eylea 0,5mg monatlich (0.5q4)
  - 3. Eylea 2 mg monatlich (2q4)
  - 4. Eylea 2 mg Upload + 2monatlich (2q8)
- ca. 600 Patienten je Gruppe
  - Beobachtung 1 Jahr
- im 2. Jahr modif. PRN Schema, Aussage weniger klar, da bei Rückfall monatliche Injektionen

# Der Nachzügler Aflibercept (Eylea): VIEW Studien



AUGENÄRZTE



- 4 Gruppen
- 1. Lucentis monatlich (Rq4)
- 2. Eylea 0,5mg monatlich (0.5q4)
- 3. Eylea 2 mg monatlich (2q4)
- 4. Eylea 2 mg Upload + 2monatlich (2q8)

- ca. 600 Patienten je Gruppe
- Beobachtung 1 Jahr

- im 2. Jahr modif. PRN Schema, Aussage weniger klar, da bei Rückfall monatliche Injektionen

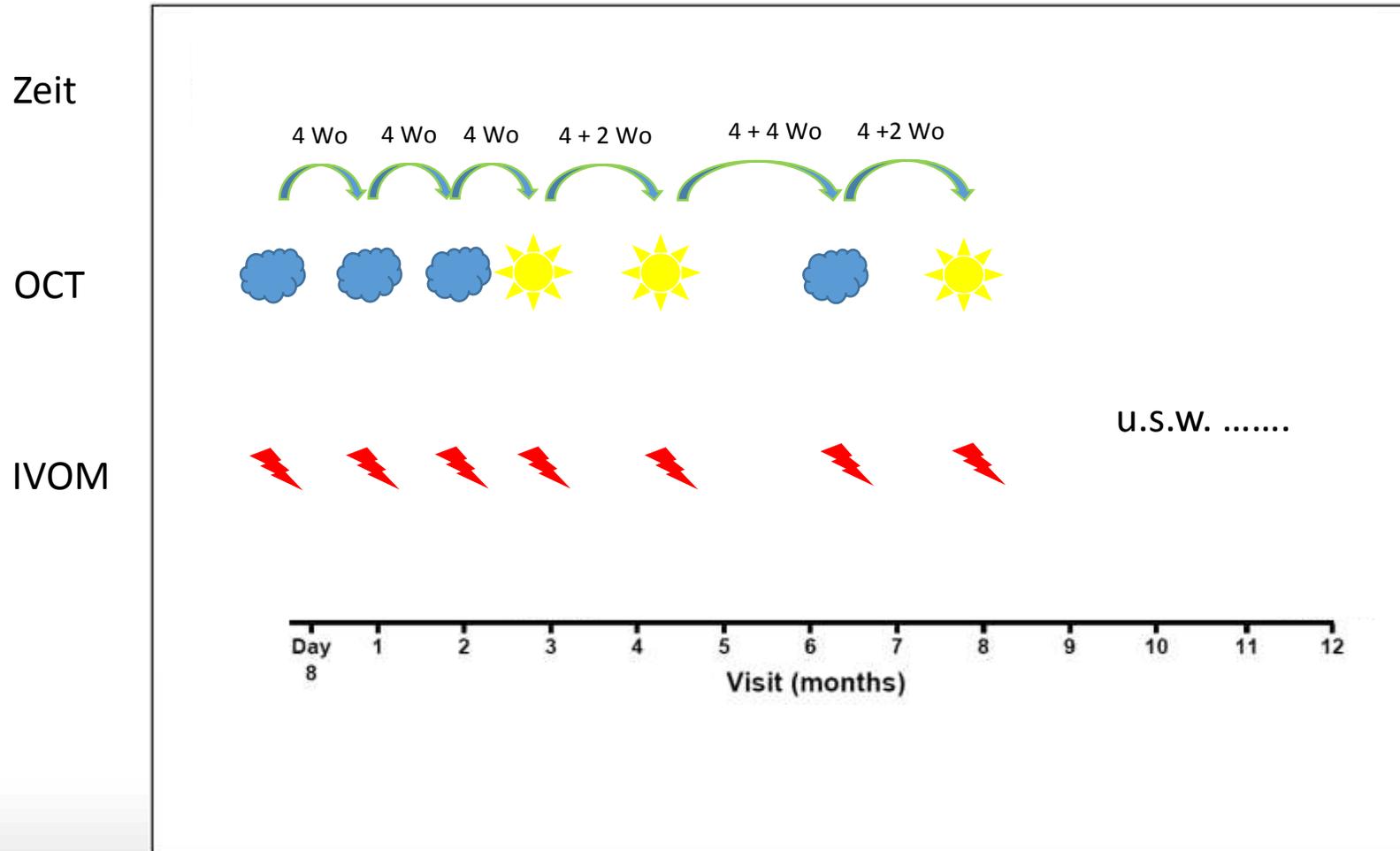
Eylea (Upl+2monatl) wirkt vergleichbar zu Lucentis (monatl.)

Reduktion der Injektionen (7 / 1. Jahr), kein Monitoring

# Das „Treat and Extend“ Schema (1)

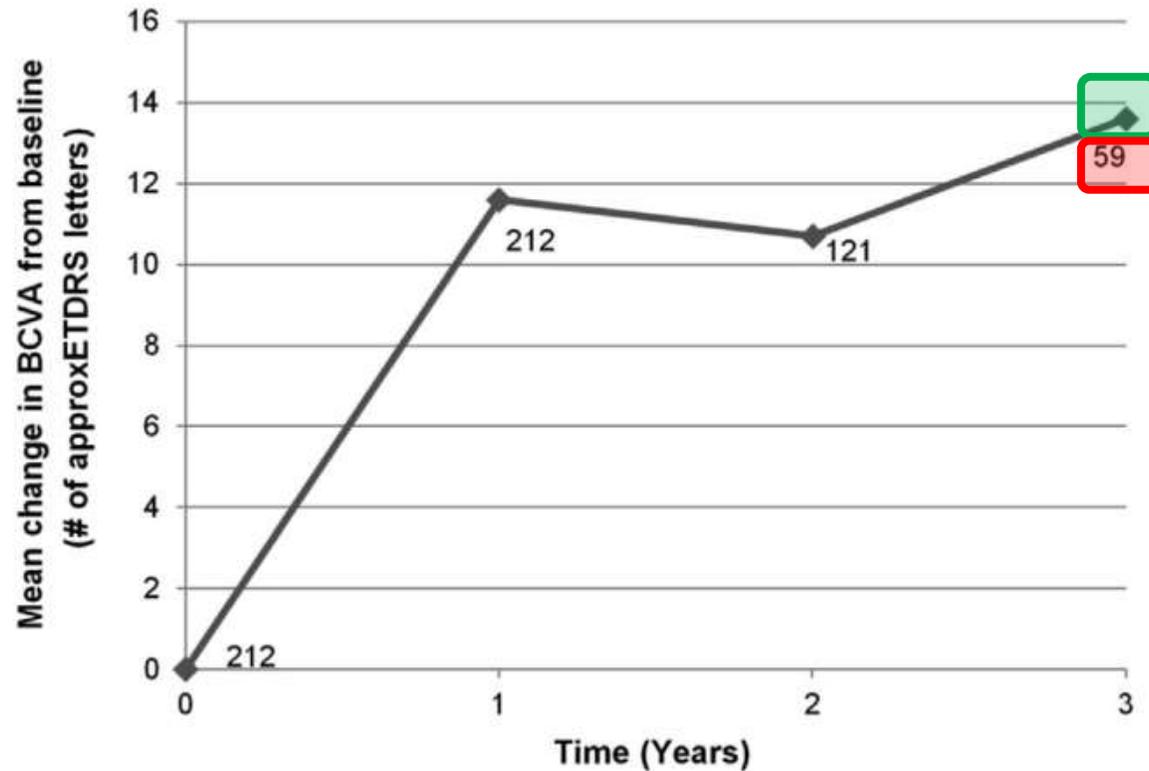


AUGENÄRZTE



- kein verbindliches, einheitliches Schema
- Daten hier Rayess et al., Am J Ophthalmol. 2014
- Lucentis oder Avastin TER über 3 Jahre
- **bei jedem VISIT OCT und IVOM unabhängig von Krankheitsaktivität**
- durchschnittlich max. Untersuchungsintervall 11,4 (3 Jahre) bzw. 13,7 Wochen (2.+3. Jahr)

# „Treat and Extend“ Ergebnis

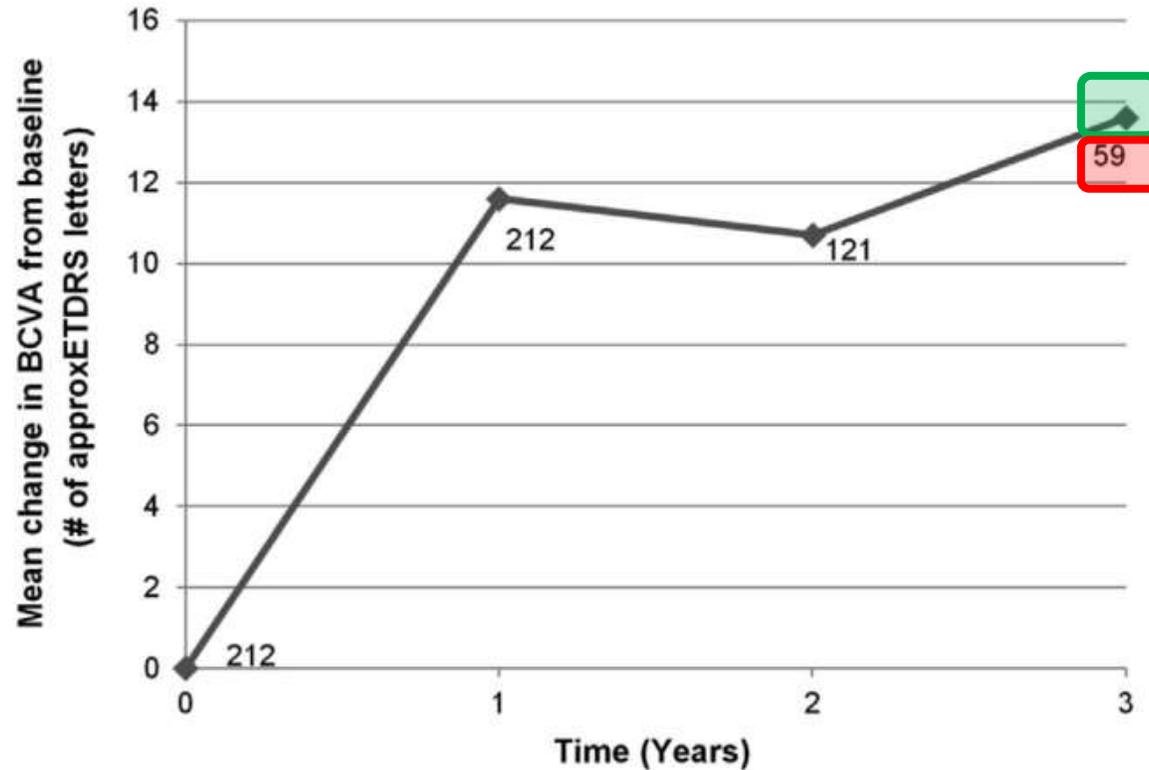


- Evidenz eingeschränkt, keine großen, doppelblinden Studien
- 212 Augen / 196 Pat., Lucentis oder Avastin TER über 3 Jahre
- Definition der Krankheitsaktivität: sub- oder intraretinale Flüssigkeit im OCT oder Makulablutung
- Anzahl Injektionen (OCT) 7,4 (5,4) / 5,6 / 5,8 in den Jahren 1 / 2 / 3



**AUGENÄRZTE**

# „Treat and Extend“ Ergebnis



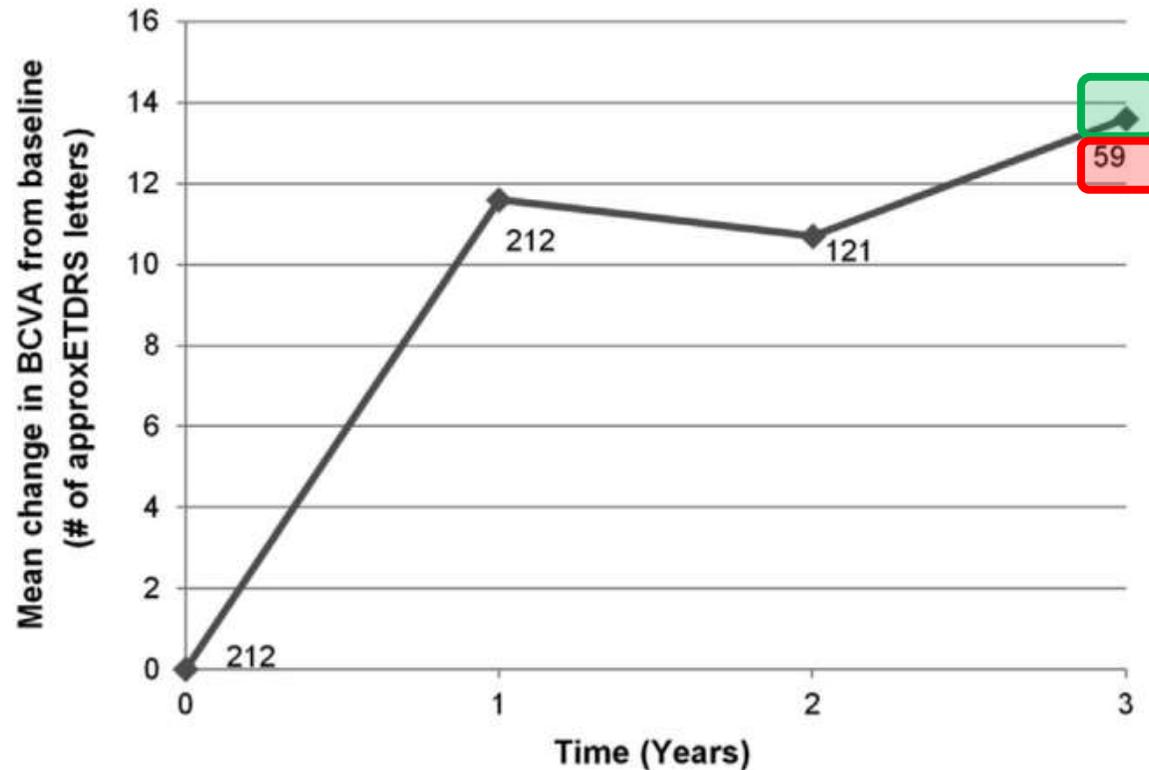
- Evidenz eingeschränkt, keine großen, doppelblinden Studien
- 212 Augen / 196 Pat., Lucentis oder Avastin TER über 3 Jahre
- Definition der Krankheitsaktivität: sub- oder intraretinale Flüssigkeit im OCT oder Makulablutung
- Anzahl Injektionen (OCT) 7,4 (5,4) / 5,6 / 5,8 in den Jahren 1 / 2 / 3
- Zum Vergleich: LUCAS-Studie, Norwegen, 441 Pat, Lucentis oder Avastin TER über 1 Jahr, + 8 Letters, 8/9 Injektionen



**AUGENÄRZTE**



# „Treat and Extend“ Ergebnis



- 1) Individualisiertes Schema mit moderater Injektions- / OCT Anzahl und gutem Visuserhalt
- 2) OCT und IVOM am gleichen Tag (wenige Arzt-Patienten-Kontakte)
- 3) Bisher eingeschränkte Evidenz, kein Endpunkt definiert

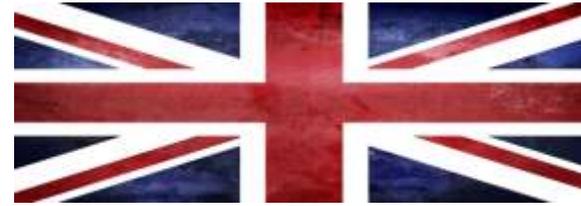
- Evidenz eingeschränkt, keine großen, doppelblinden Studien
- 212 Augen / 196 Pat., Lucentis oder Avastin TER über 3 Jahre
- Definition der Krankheitsaktivität: sub- oder intraretinale Flüssigkeit im OCT oder Makulablutung
- Anzahl Injektionen (OCT) 7,4 (5,4) / 5,6 / 5,8 in den Jahren 1 / 2 / 3
- Zum Vergleich: LUCAS-Studie, Norwegen, 441 Pat, Lucentis oder Avastin TER über 1 Jahr, + 8 Letters, 8/9 Injektionen



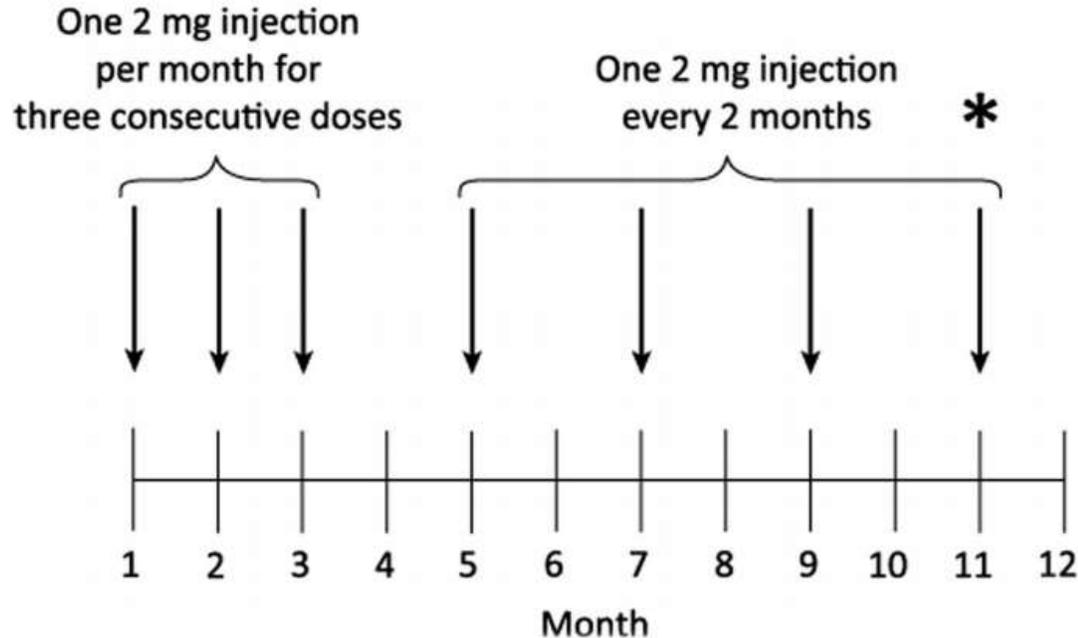
AUGENÄRZTE



# So machen es die Briten / 1. Jahr



AUGENÄRZTE



im 1. Jahr fixes Eylea-Schema / 7x IVOM  
nur wenige OCT-Aufnahmen nötig  
\* Therapieentscheidung für 2. Jahr

- Ergebnis einer Round-Table Diskussion 11 britischer Retinologen 2015
- McKibbin et al, Eye, 2015
- Schema basierend ausschließlich auf Eylea!
- mit umfangreicher Unterstützung von

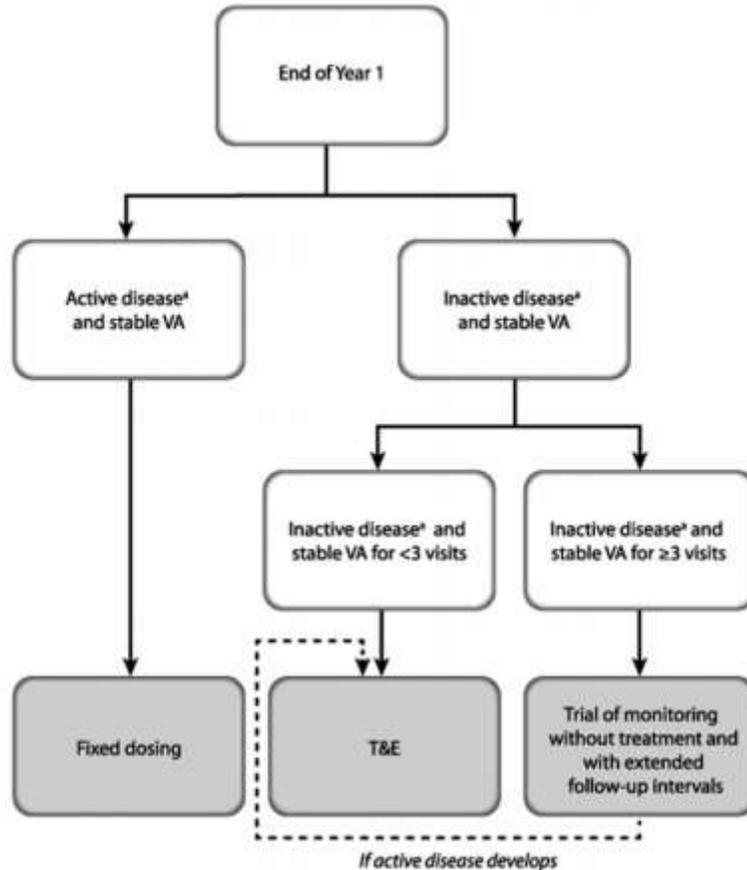


Bayer HealthCare

# So machen es die Briten / 2. Jahr



AUGENÄRZTE



## Entscheidung nach der 7. IVOM

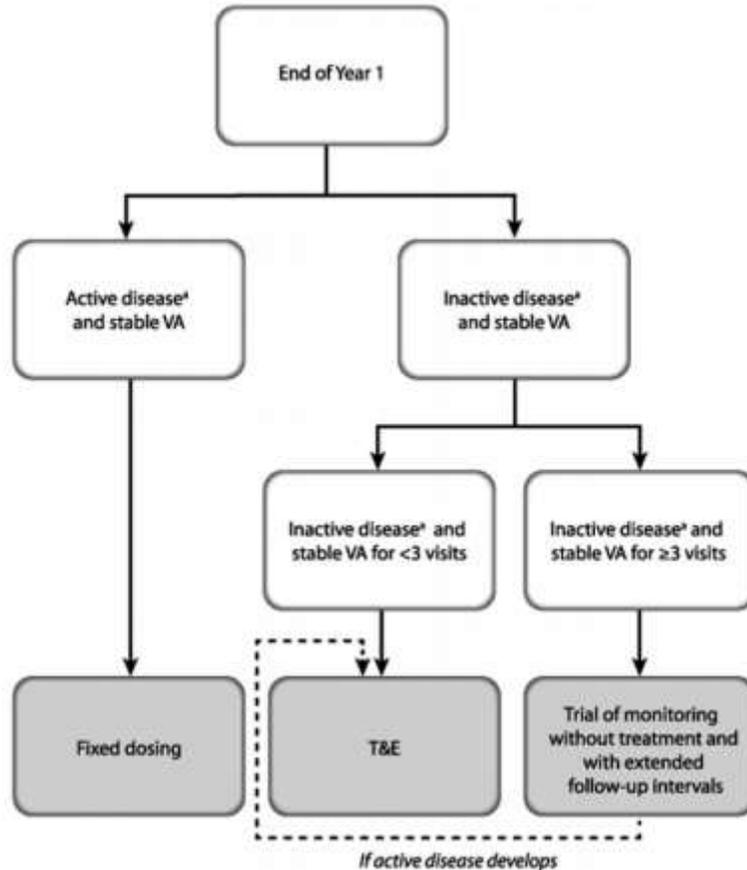
- 1) Visus stabil, OCT persistierend aktiv:  
2 monatliche IVOM weiter
- 2) Visus stabil, OCT inaktiv: TER
- 3) Visus stabil, OCT inaktiv seit 3 TER-Terminen:  
Monitoring nach 4 - 12 Wochen ohne IVOM  
bei Reaktivierung wieder TER

Bei beidseitiger nvAMD: Wiederbehandlung richtet sich für beide Augen nach dem besseren Auge / ggf. dem aktiveren.

# So machen es die Briten / 2. Jahr



AUGENÄRZTE



## Entscheidung nach der 7. IVOM

- 1) Visus stabil, OCT persistierend aktiv: 2 monatliche IVOM weiter
- 2) Visus stabil, OCT inaktiv: TER
- 3) Visus stabil, OCT inaktiv seit 3 TER-Terminen: Monitoring nach 4 - 12 Wochen ohne IVOM bei Reaktivierung wieder TER

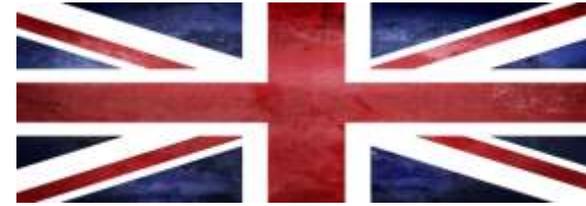
Bei beidseitiger nvAMD: Wiederbehandlung richtet sich für beide Augen nach dem besseren Auge / ggf. dem aktiveren.

- 1) angemessene Individualisierung
- 2) Minimierung der Arzt-Patienten-Kontakte
- 3) Therapieversager / Medikamentenswitch fehlen
- 4) Therapieende (noch) nicht definiert

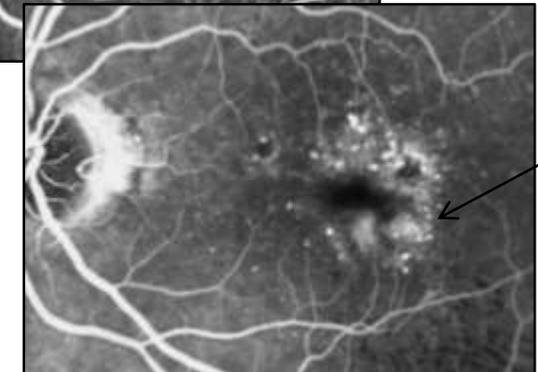
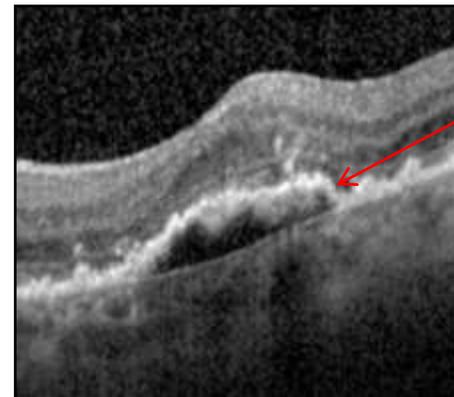
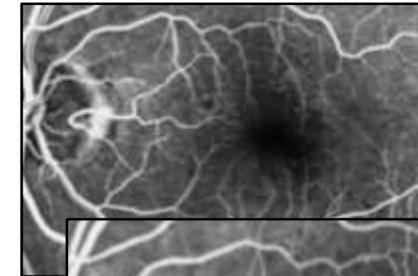
# Wiederbehandlungskriterien

basierend auf dem VIEW2 Protokoll / engl. Expertenpaneel

- neue **Makulablutung**
- neue CNV / neue oder persistierende **Leckage** (FAG)
- **Visusverlust** im Vergleich zum besten vorherigen Wert, wenn nach Meinung des Arztes durch CNV-Aktivität bedingt
- neue oder persistierende **Flüssigkeit** im OCT-Bild (sub-/intraretinal. Nota bene: RPE-Abhebung allein zählt nicht dazu) oder Zunahme der zentralen **Netzhautdicke** verglichen mit dem niedrigsten zuvor gemessenen Wert



AUGENÄRZTE



# Evolution der Therapieschema / Fazit



AUGENÄRZTE

Schema	Anzahl IVOM (2 J)	Anzahl OCT (2 J)	Visusergebnis (2 J)	Studie
Monatlich	24	0	+ 11	ANCHOR
Upload + Quartalsw.	10	0	+ 4	PIER
PRN	7	21	+ 5,5	CATT
TER	13	11	+10	Rayess et al. 2014
Eylea	11	12 (2. Jahr)	+ 8	VIEW
BRD real 2011	3-4	6	-1	WAVE

IVOM hat ein großartiges Potential zum Visuserhalt bei nvAMD  
Schwierigkeiten bereitet der individuell extrem variable Verlauf.



Ziel muß eine vernünftige Balance von Visuserhalt, IVOM- und OCT-Häufigkeit sein.

# Evolution der Therapieschema / Fazit



AUGENÄRZTE

Schema	Anzahl IVOM (2 J)	Anzahl OCT (2 J)	Visusergebnis (2 J)	Studie
Monatlich	24	0	+ 11	ANCHOR
Upload + Quartalsw.	10	0	+ 4	PIER
PRN	7	21	+ 5,5	CATT
TER	13	11	+10	Rayess et al. 2014
Eylea	11	12 (2. Jahr)		
BRD real 2011	3-4	6		

IVOM hat ein großartiges Potential zum Visuserhalt. Schwierigkeiten bereitet der individuell extrem variierende Ziel muß eine vernünftige Balance von Visuserhalt



Ein Kompromiß ist nur dann gerecht, brauchbar und dauerhaft, wenn beide Parteien damit gleich unzufrieden sind.

(Henry Kissinger)

gutezitate.com

# Vielen Dank!



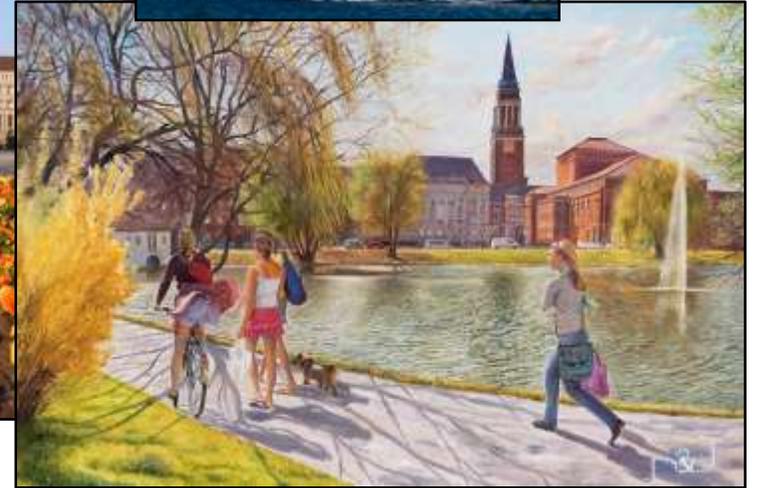
[www.kielerleben.de](http://www.kielerleben.de)



[www.kiel-sailing-city.de](http://www.kiel-sailing-city.de)



[www.kielpod.de](http://www.kielpod.de)



[www.sophienhof.de](http://www.sophienhof.de)



## AUGENÄRZTE