

## Altersabhängige Makuladegeneration

# Was dürfen AMD-Patienten von der Therapie erwarten?

**Für Patienten mit feuchter altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) war der therapeutische Fortschritt im vergangenen Jahrzehnt gewaltig, doch auch hier ist noch Luft nach oben, wie am virtuellen Symposium der Schweizerischen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (SSPT) deutlich wurde. Weiterhin düster sieht es für die Patienten mit trockener AMD aus. Sie dürfen allenfalls darauf hoffen, den Visusverlust in mittleren Stadien mit hoch dosierten Vitaminpräparaten zu verzögern.**

Die Einführung der VEGF-Hemmer zur Behandlung bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration, die auch als exsudative oder neovaskuläre AMD bezeichnet wird, hat die Prognose für diese Patienten vollkommen verändert. «Noch vor 10 Jahren musste man die Patienten in die Blindheit begleiten», sagte PD Dr. Sandrine Zweifel, Augenklinik Universitätsspital Zürich. Heute hingegen sei bei 90 Prozent der Patienten mit feuchter AMD eine Visusverbesserung oder -stabilisierung möglich. Welche Voraussetzungen dafür nötig sind und welche neuen Entwicklungen die Behandlung künftig optimieren sollen, wurde am SSPT-Symposium in mehreren Referaten thematisiert.

### Früherkennung und Risikofaktoren

Im frühen Stadium der AMD nehmen die Patienten noch keine Symptome wahr, zumal in der Regel zuerst nur ein Auge betroffen ist und der mangelnde Visus durch das zweite, noch gesunde Auge ausgeglichen werden kann. Mit dem Fortschreiten der Makuladegeneration nimmt die Sehkraft vor allem im Zentrum des Gesichtsfelds ab. Es kommt zu Verzerrungen, verschwommenem Sehen und dunklen Flecken im Gesichtsfeld sowie zu einer Minderung der Wahrnehmung von Kontrasten. Zur Früherkennung der AMD für jedermann eignet sich der Amsler-Test, der in Papierform (<https://www.optikschweiz.ch/sehtest/>) oder auch in Form von Apps (z. B. Odysight, My visiontrack, Alleye) verfügbar ist. Regelmässige Kontrollen beim Augenarzt werden für alle ab 50 Jahre empfohlen.

Dass zu viel Sonnenlicht oder zu viel blaues Licht das Risiko für AMD erhöhen könnte, ist vermutlich ein Mythos. Für diese vermeintlichen Risikofaktoren gebe es keine Evidenz, sagte Prof. Sebastian Wolf, Universitätsklinik für Augenheilkunde, Inselspital Bern. Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer AMD ist neben dem Alter hingegen das Rauchen, und auch die Genetik spielt eine Rolle. So tragen Personen europäischer Abstammung ein höheres AMD-Risiko als andere Bevölkerungsgruppen. Es sind mittlerweile mehr als 40 Genmutationen bekannt, die mit AMD assoziiert sind. Entsprechende Gentests würden derzeit aber noch nicht empfohlen, sagte Zweifel.

### Drusen fördern inflammatorische Prozesse an der Retina

Jede AMD beginnt mit der Ablagerung von Drusen in der Netzhaut. Je zahlreicher und grösser die Drusen sind, umso weiter fortgeschritten ist die AMD. Bei den Drusen handele es sich um Ansammlungen metabolischer Abbauprodukte mit inflammatorischem Potenzial, erläuterte Dr. Andreas Wenzel, Roche Pharma Research & Early Development, Basel, die Pathophysiologie der AMD.

Bei rund 15 Prozent der AMD-Patienten kommt es zu einer Konversion zur feuchten AMD. Das Einwachsen von Blutgefässen in die Netzhaut bei der feuchten AMD sei letztlich ein Versuch des Organismus, den durch die Inflammation bedingten Sauerstoffmangel im Gewebe zu beheben: «Aber diese Gefässe werden nie fertiggestellt. Es kommt zu Einblutungen und Netzhautödemen», so Wenzel. Die feuchte AMD schreitet rasch voran, und sie ist die schwerste Form der AMD. VEGF-Hemmer blockieren den «vascular endothelial growth factor» und stoppen sowohl die Neubildung von Gefässen als auch Blutungen und Ödeme in der Netzhaut. Die Anfänge der Anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD erfolgten mit dem Off-Label-Gebrauch des in der Onkologie zugelassenen VEGF-Hemmers Bevacizumab (Avastin®). Mittlerweile sind in der Schweiz Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®) und Brolucizumab (Beovu®) für die Behandlung bei feuchter AMD zugelassen (4).

### OCT für zu Hause?

In der Zulassungsstudie für das erste zur Behandlung bei feuchter AMD in der Schweiz zugelassene Medikament, Ranibizumab, erfolgte die Injektion noch alle 4 Wochen. Mittlerweile werden die Injektionsintervalle für alle VEGF-Hemmer individuell angepasst, sodass sich die Anzahl der Kontrolltermine und Injektionen deutlich verringert hat.

Bei der Beurteilung der AMD-Aktivität verlässt man sich zunehmend stärker auf die Befunde der optischen Kohärenztomografie (OCT) als auf den klassischen Sehtest mit der Buchstabentafel. «Mit der OCT können wir die Netzhaut in beinahe histologischer Auflösung sehen. Das ist nicht nur diagnostisch ein Fortschritt, sondern auch für das Monito-

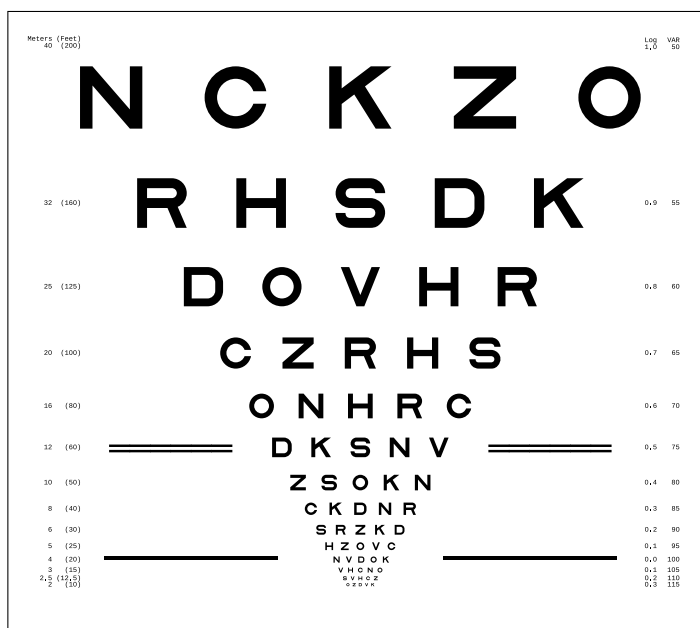


Abbildung: ETDRS-Sehtafel; die Abkürzung bezieht sich auf den Namen einer Studie, in der diese Tafel verwendet wurde (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

ring des Therapieerfolgs und die Festlegung der Behandlungsintervalle bei feuchter AMD», sagte Zweifel. Die Mobilität der meist betagten Patienten mit schwerer AMD ist häufig eingeschränkt, und viele bedürfen einer Begleitperson, um die Kontroll- und Injektionstermine wahrnehmen zu können. Eine zu Hause von den Patienten selbst durchführbare OCT wäre ideal, so die Referentin, um den Bedarf für die nächste Injektion per telemedizinischem Befund abschätzen zu können. Auch für das frühzeitige Erkennen der Konversion von der trockenen zur feuchten AMD könnte die Heim-OCT nützlich sein. Entsprechende OCT-Systeme sind in Entwicklung und sollen in nicht allzu ferner Zukunft zur Verfügung stehen.

Was man in der OCT sieht, korreliert allerdings nicht zwingend mit dem klinischen Erfolg. Deshalb zähle in Studien nach wie vor der klassische Sehtest mithilfe der ETDRS-Buchstabentafel (Abbildung) als zulassungsrelevanter Parameter, sagte Wenzel. Als klarer klinischer Erfolg gilt, wenn 15 Buchstaben, also 3 Zeilen, an Sehschärfe gewonnen beziehungsweise erhalten werden.

### AMD heisst «Arzt muss dranbleiben»

In der Ranibizumabzulassungsstudie mit monatlichen Injektionen konnten die behandelten Patienten nach 2 Jahren 20 bis 21 Buchstaben mehr erkennen als die Patienten mit Scheininjektionen (1).

Dieser deutliche Erfolg der VEGF-Hemmer-Therapie konnte in einer 2020 veröffentlichten Real-World-Studie nicht bestätigt werden (2). Hier hatten die Patienten nach 10 Jahren Therapie mit unterschiedlichen VEGF-Hemmern im Durchschnitt 2,1 Buchstaben verloren. Sie erhielten 52,2 Injektionen innert 10 Jahren, was Injektionsintervallen von durchschnittlich mehr als 2 Monaten entspricht. In der Detailaus-

wertung dieser Studie habe sich gezeigt, dass der Erfolg der VEGF-Hemmer-Therapie von der Injektionsfrequenz abhängig sei, so Wenzel. Eine Korrelation zwischen Injektionsintervallen und Therapieerfolg zeigte sich auch in einer Real-World-Studie mit Ranibizumab (3).

Die langfristige, regelmässige Injektion von VEGF-Hemmern in nicht allzu grossen Intervallen scheint demnach der Schlüssel zum Therapieerfolg bei Patienten mit feuchter AMD zu sein. Insofern bedeute AMD im Grunde «Arzt muss dranbleiben», zitierte Wenzel einen früheren Direktor der Augenklinik am Universitätsspital Zürich.

Eine lebenslange Therapie sei die Regel, sagte Zweifel. Sie betonte, dass nicht jeder Patient die gleiche Anzahl an Injektionen pro Jahr benötige, aber die Behandlung unbedingt regelmässig und langfristig weitergehen müsse: «Schon ein verpasster Termin kann zu einem Visusverlust führen!» Gerade in Pandemiezeiten kann das zum Problem werden. Ein Intervall unter 12 Wochen sei aber für die meisten Patienten eine sichere Variante, sagte Zweifel.

Mancher mag sich fragen, ob die vielen Injektionen bei einer lebenslangen Therapie dem Auge schaden könnten. Das sei nicht der Fall, sagte die Referentin. Nach ihrer Erfahrung toleriere das Auge selbst 60 bis 70 Injektionen ohne Weiteres, wenn die Injektionsstellen variiert würden: «Im klinischen Alltag sehen wir hier keine Probleme, auch nicht in der langfristigen Behandlung.» Probleme wie Entzündungen oder Infektionen infolge der Injektion seien sehr selten, und ihr Anteil bewege sich im Promillebereich.

### Feuchte AMD: Was ist in der Pipeline?

Die individuelle Variation der Injektionsintervalle anhand von OCT- und Sehtestbefunden sowie die Entwicklung neuer VEGF-Hemmer haben dazu geführt, dass heutzutage in der Regel nur noch 5 bis 7 Injektionen pro Jahr notwendig sind. Bezüglich der Verlängerung der Injektionsintervalle seien künftig weitere Fortschritte zu erwarten, sagte Wenzel. Nichts geändert habe sich aber bezüglich des klinischen Erfolgs der Anti-VEGF-Therapie, also bei der Anzahl Buchstaben, die man gewinnen könne. Mehr als bereits in der Zulassungsstudie von Ranibizumab erzielt wurde, scheint in absehbarer Zeit nicht erreichbar zu sein.

Der aktuelle Stand verschiedener Strategien zur Verlängerung der Injektionsintervalle ist wie folgt:

- ▲ Versuche, die Applikation von VEGF-Hemmern mit Augentropfen zu ermöglichen, waren erfolglos und wurden eingestellt.
- ▲ Mit dem Fusionsprotein Conbercept wurde eine Phase-III-Studie in China abgeschlossen (5), in der die Patienten mit 3-Monats-Intervallen nach 1 Jahr etwa 10 Buchstaben gewinnen konnten; eine weltweite Phase-III-Studie wurde abgebrochen (6).
- ▲ KSI-301 ist ein Antikörper, an den hoch molekulares Phospholipin gebunden ist, um die Verweildauer im Glaskörper zu verlängern (7). In der Phase-II-Studie wurde er nach der Aufsättigungsphase spätestens nach 6 Monaten erneut injiziert, bei Bedarf auch früher. Es zeigte sich, dass fast die Hälfte der Patienten (20 von 41) keine Injektion vor dem 6-Monats-Intervall benötigte. Für die noch laufende Phase-III-Studie erwartet man die Resultate im kommenden Jahr.

- ▲ Die Entwicklung einer Depotgalenik mit Sunitinib, mit deren Hilfe die Substanz über einen langen Zeitraum kontinuierlich abgegeben wird, wurde gestoppt, weil die erwünschten Resultate ausblieben (8, 9).
- ▲ Bereits bei der FDA in den USA zur Zulassung eingereicht ist ein mechanisches Portsystem für den Glaskörper. Es handelt sich dabei um eine Art Vorratsgefäß, das unter der Bindehaut verankert wird; Ranibizumab wird mit einer Spritze jeweils wieder aufgefüllt (10). In Studien ermöglichte diese Technologie für mehr als 90 Prozent der Patienten ein Behandlungsintervall von 6 Monaten.
- ▲ Der bispezifische Antikörper Faricimab bindet einerseits VEGF und andererseits Angiopoietin 2. Letzteres steigert die pathophysiologischen Effekte von VEGF sowie entzündliche Prozesse bei der feuchten AMD. Man erhofft sich von der doppelten Blockade eine bessere und länger anhaltende Wirksamkeit. In einer Phase-III-Studie wurde für rund die Hälfte der Patienten ein Intervall von 16 Wochen erreicht (11).
- ▲ Eine Gentherapie könnte es den Retinazellen ermöglichen, VEGF-Hemmer auf Dauer selbst zu produzieren. Erfolgreiche Versuche mit AAV-Viren als Vektor wurden bereits durchgeführt, aber es bestehen erhebliche Bedenken, weil ein derartiger Gentransfer nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. In einer neueren Studie traten überdies schwerwiegende Entzündungsreaktionen auf (12).

### Und die trockene AMD?

Während für die Patienten mit feuchter AMD einiges in der Pipeline ist, gibt es nach wie vor keine therapeutischen Optionen für die Patienten mit der weitaus häufigeren trockenen AMD (ca. 85% der AMD-Patienten). Sie dürfen allenfalls darauf hoffen, den Visusverlust in mittleren Stadien der trockenen AMD mit hoch dosierten Vitaminpräparaten zu verzögern.

In der bereits in den 1990er-Jahren publizierten Studie AREDS 1 (13) führte die Gabe von hoch dosierten Antioxidanzien plus Zink zu einer Verzögerung der Progression von einer intermediären (grosse Drusen, beide Augen betroffen, Visus noch relativ gut) zu einer schweren AMD (einseitige späte AMD, Visus  $\geq$  0,63). Ein präventiver Effekt für Personen ohne AMD oder mit früher AMD (kleine Drusen) war nicht nachweisbar.

Das Follow-up dauerte rund 7 Jahre. Mit Placebo trat die Progression zur späten AMD bei 28 Prozent der Studienteilnehmer auf. Mit hoch dosierten Antioxidanzien plus Zink war das bei 20 Prozent der Studienteilnehmer der Fall. Das entspricht einer relativen Risikominderung von 25 Prozent. Die Dosierung der Antioxidanzien plus Zink war extrem hoch (Vitamin C: 500 mg, Vitamin E: 400 IE, Beta-Karotin: 15 mg, Zinkoxid: 80 mg, Kupferoxid: 2 mg). Sie entspricht einem Vielfachen des im Allgemeinen empfohlenen täglichen Bedarfs. Während derartige Produkte in den USA ohne Weiteres als Nahrungsergänzungsmittel verkauft werden dürfen, wäre dafür in Europa eine Zulassung als Medikament notwendig, sagte Wolf. Zudem erhöhe hoch dosiertes Beta-Karotin das Risiko für Lungenkrebs und die Mortalität (für Raucher wird die AREDS-Vitaminsupplementation deshalb nicht empfohlen), und hohe Zinkdosen führten zu einer erhöhten Hospitalisationsrate wegen urologischer Probleme.

In der AREDS-2-Studie zeigte sich nicht nur ein Legacy-Effekt der AREDS-1-Vitaminsupplementation (14), sondern auch, dass man Beta-Karotin durch Lutein (10 mg) plus Zeaxanthin (2 mg) ersetzen kann (15), was der aktuellen Dosierung im AREDS-2-Supplement in den USA entspricht (PreserVision AREDS 2). Für die Praxis bedeutet das:

- ▲ Es gibt keinen Nachweis, dass die prophylaktische Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln das Risiko für die Entstehung von AMD reduziert.
- ▲ Eine Vitaminsupplementation ist allenfalls in der gleichen hohen Dosierung sinnvoll, wie sie auch in den Studien verwendet wurde.
- ▲ Für einen Nutzen einer Vitaminsupplementation für Patienten in späten AMD-Stadien gibt es keine Evidenz. Anstelle des in Europa nicht erhältlichen hoch dosierten AREDS-2-Vitaminsupplements empfahl Wolf mehrere Ausweichprodukte aus Deutschland, von denen dann täglich mehr eingenommen werden müsse, als in den entsprechenden Beipackzetteln empfohlen (Trophosan Visionbalance 2  $\times$  2/Tag, Orthomol AMD extra 2  $\times$  2/Tag, CentroVision AMD Premium 3  $\times$  1/Tag, Lutax AMD 3  $\times$  1/Tag). ▲

### Renate Bonifer

Quellen: Referate am virtuellen Symposium «Therapie von Augenerkrankungen» der Schweizerischen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (SSPT) am 20. Januar 2021: PD Dr. Sandrine Zweifel: «Die altersabhängige Makuladegeneration: Symptome und Behandlung», Dr. Andreas Wenzel: «Neues in der Anti-VEGF-Pipeline» (aktualisiert am 18. Mai 2021), Prof. Sebastian Wolf: «Vitaminsupplementation bei der AMD».

### Referenzen:

1. Rosenfeld PJ et al.: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-1431.
2. Chandra S et al.: Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2020;34(10):1888-1896.
3. Holz FG et al.: Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: results from LUMINOUS, a global real-world study. *Retina.* 2020;40(9):1673-1685.
4. Angaben gemäss Fachinformation; compendium.ch, Stand: 13. Mai 2021.
5. Liu K et al.: Conbercept for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results of the Randomized Phase 3 PHOENIX Study. *Am J Ophthalmol.* 2019;197:156-167.
6. <https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/loa-update-chengdu-kanghong-pharmaceuticals-phase-iii-ophthalmic-agent-drops-7-points/>
7. <https://kodiak.com/our-pipeline/>
8. <https://www.graybug.vision/>
9. <https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/snippets/graybugs-vision-future-fails-materialise>
10. Campochiaro PA et al.: The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmology.* 2019;126(8):1141-1154.
11. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-01-25.htm>
12. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/adverum-shares-halved-after-trial-patient-goes-blind-one-eye-after-experimental-gene>
13. Age-Related Eye Disease Study Research Group: The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials.* 1999;20(6):573-600.
14. Chew EY et al. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(3):272-277.
15. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group: Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA.* 2013 Jul 10;310(2):208]. *JAMA.* 2013;309(19):2005-2015.