



Stellungnahme

**der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft,
der Retinologischen Gesellschaft und
des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands**

**Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen
Makuladegeneration**

Stand Februar 2020

Die intravitreale Anti-VEGF-Therapie ist der etablierte Therapiestandard bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) (1-12). Auf Grund neuer Ergebnisse zu therapeutischen Strategien und neuen Medikamenten ist eine Aktualisierung der Stellungnahme zur Anti-VEGF-Therapie der nAMD in Deutschland sinnvoll. Die folgenden Kernaussagen werden im anschließenden Langtext näher ausgeführt und erläutert.

Kernaussagen

- 1. Die Diagnostik zur IVOM-Indikationsstellung soll umfassen:** Augenärztliche Untersuchung mit bestkorrigiertem Visus, Funduskopie in Mydriasis, Makula-OCT und zumindest bei der Erstindikationsstellung eine Fluoreszeinangiographie.
- 2. Wirksamkeit der Medikamente:** Zugelassene Medikamente sind Ranibizumab (13, 14), Aflibercept (15, 16) und Brolucizumab (17). Als „off label“ Medikament steht Bevacizumab zur Verfügung (18-21). Sie sind in ihrer grundlegenden Effektivität bezüglich des Visus und der Reduktion der zentralen Netzhautdicke über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren basierend auf den vorliegenden Studienergebnissen (13-21) als ähnlich wirksam anzusehen.
- 3. Unterschiedliche Behandlungsstrategien mit gleicher Effektivität**
 - 4.1. Initiale Therapie:** Initial sollen drei intravitreale Medikamenteneingaben (IVOM) in vierwöchentlichem Abstand erfolgen.
 - 3.2. Behandlungsstrategien nach der initialen Therapie**

Eine Kontrolle des Befundes mittels Visus, OCT und Funduskopie soll vier Wochen nach der dritten IVOM erfolgen, um zu diesem Zeitpunkt die weitere Behandlungsstrategie in Abhängigkeit vom Befund festzulegen:

 - 3.2.1. Feste Behandlungsintervalle**
 - 3.2.1.1. Monatliche Therapie:** Zulassungsstudien Ranibizumab (13, 14), kontinuierliche Behandlungsarme in den CATT- und IVAN-Studien (18-21).
 - 3.2.1.2. Zweimonatliche Therapie:** Zulassungsstudien Aflibercept und Kontrollarm in Zulassungsstudien Brolucizumab (15, 16).
 - 3.2.1.3. Dreimonatliche Therapie mit Reduktionsmöglichkeit auf zwei Monate:** Zulassungsstudien Brolucizumab (17).
 - 3.2.2. Behandlungsserien in Abhängigkeit von der Läsionsaktivität („pro re nata“, PRN):** PRN-Behandlungsarme in CATT- (Einzelinjektionen; 18, 19) und IVAN-Studie (3 Injektionen; 20, 21); nach Beendigung einer Behandlungsserie wird bei monatlichen Kontrollen in den nächsten 6 Monaten bei Aktivitätszeichen weiterbehandelt

3.2.3. Modifikation des Behandlungsintervalls in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat & Extend“, T&E): Bei jeder Kontrolle erfolgt eine weitere IVOM. Bei persistierender Aktivität bei 4-wöchentlicher Behandlung, Beibehaltung des Intervalls. Bei stabilisierter Situation Verlängerung des Kontroll- und Behandlungs-Intervalls um 2 bis 4 Wochen. Bei erneuter Aktivität Verkürzung des Kontroll- und Behandlungs-Intervalls um 2 bis 4 Wochen (23-29).

3.3. Kriterien für die Auswahl der individuellen Behandlungsstrategie:

- Als Grundsatz gilt „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ zur Vermeidung sowohl von Unter- als auch von Überbehandlung.
- Konsequente Kontrolluntersuchungen und Optimierung der individualisierten Therapie sind oft über viele Jahre entscheidend. Dabei ist die Adhärenz der Patienten von zentraler Bedeutung.
- Der Befund und der Verlauf des Partnerauges sind bei der Auswahl einer gewählten Behandlungsstrategie zu bedenken.

4. Wiederbehandlungs- und Aktivitätskriterien :

- Abnahme der subretinalen, intraretinalen zystoiden oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit oder der diffusen Netzhautdicke bis zur Stabilisierung (OCT)
- Neuauftreten oder relevante Zunahme der subretinalen, intraretinalen zystoiden oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit oder der diffusen Netzhautdicke seit der letzten IVOM oder Kontrolluntersuchung (OCT)
- Weitere Visusminderung, die nicht durch Atrophie oder Vernarbung verursacht ist
- Zunahme oder neue sub- oder intraretinale Blutung

5. Weitere Aspekte der Therapie

5.1. Medikamentenwechsel: Ein Medikamentenwechsel kann bei morphologischer Verschlechterung oder ungenügendem Effekt trotz konsequenter Therapie und adäquater Kontrollintervalle erwogen werden.

5.2. Auslassversuch bzw. Therapieende:

- **Initialtherapie:** Bei fehlendem morphologischem und funktionellem Ansprechen kann ein Auslassversuch gemacht werden.
- **PRN:** Wenn über 6 Monate nach Beendigung einer Behandlungsserie keine Aktivitätszeichen sichtbar sind, kann von einer inaktiven CNV ausgegangen werden und können die Kontrollintervalle verlängert werden.

- **T&E:** Wenn bei Kontrollen mit einem 12-Wochen-Intervall insgesamt eine Stabilisierung (keine Aktivitätszeichen) über 12 Monate vorliegt, sollen weitere Kontrollen ohne Behandlung durchgeführt werden.

5.3. **Wiederaufnahme der Therapie nach Stabilisierung:** Bei erneuter Krankheitsaktivität soll die Therapie wie bei der initialen Behandlung wiederaufgenommen werden.

5.4. **Abbruch:** Ein Abbruch der Therapie soll bei Absinken der Sehschärfe auf $<0,05$ durch Atrophie oder Fibrose erfolgen.

5.5. **Kontrolluntersuchung nach einer IVOM:** Zusätzlich zur Aufklärung des Patienten bezüglich der Symptome einer Endophthalmitis sollte eine Kontrolluntersuchung nach einer IVOM innerhalb der 1. Woche zur Beurteilung eventueller entzündlicher Reaktionen erfolgen. Eine OCT-Untersuchung ist dann in der Regel nicht erforderlich. Eine prophylaktische Antibiotikagabe soll nicht erfolgen.

Die Anti-VEGF-Therapie ist der etablierte Therapiestandard der nAMD in Deutschland und auch international (30, 31). Die grundlegenden Therapieprinzipien und eine Darstellung der bisherigen klinischen Studien wurde in früheren Stellungnahmen von BVA, DOG und RG bereits detailliert dargestellt (1-12). Auf Grund neuer Studien und Medikamenten ergeben sich neue Aspekte, die im Folgenden ausführlicher erläutert werden.

- 1. Diagnostik und Indikationsstellung:** Eine detaillierte funktionelle und morphologische Untersuchung soll ebenso erfolgen, wie in den früheren Stellungnahmen dargestellt (1-12). Hierbei sollen neben der Bestimmung des bestkorrigierten Visus und der Funduskopie die fluoreszeinangiographische Charakterisierung der neovaskulären AMD zumindest für die erstmalige Indikationsstellung einer Anti-VEGF-Therapie sowie die OCT-Untersuchung (SD- oder SS-OCT oder Weiterentwicklungen) als Basis für die Verlaufsbeobachtung zentral durchgeführt werden (32). Eine ausführliche Darstellung zu verschiedenen technischen Aspekten, zum konkreten klinischen Einsatz sowie zur Auswertung wurden in der Stellungnahme von BVA, DOG und RG zum Thema „Optische Kohärenztomographie (OCT)“ zusammengefasst (33, 34). Die Detektion einer CNV mittels OCT-Angiographie (35, 36) sowie die alleinige OCT-Untersuchung reichen für die erstmalige Indikationsstellung zur Behandlung einer neovaskulären AMD nicht aus.
- 2. Wirksamkeit der Medikamente:** Als zugelassene Medikamente stehen bei der nAMD Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®) und Brolucizumab (Beovu®) zur Verfügung. Diese Medikamente sind in ihrer grundlegenden Effektivität bezüglich des Visus und der Reduktion der zentralen Netzhautdicke (CRT im OCT) über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren basierend auf den vorliegenden Studienergebnissen als ähnlich wirksam anzusehen (13-17). Brolucizumab zeigte in den Zulassungsstudien im direkten Vergleich mit Aflibercept bei nicht signifikant unterschiedlichem Visusergebnis (primärer Endpunkt) eine etwas stärkere Flüssigkeitsreduktion in der OCT (v.a. der subretinalen Flüssigkeit) bei teilweise längeren Injektionsintervallen (17), wobei letztere durch das Studiendesign mitverursacht wurden. Bevacizumab (Avastin®) im „off-label use“ erscheint bezüglich der Effektivität und des Nebenwirkungsprofils (37) ähnlich zu den zugelassenen Medikamenten zu wirken (18-21). Es ist zudem anzumerken, dass eine direkt vergleichende Bewertung immer dadurch begrenzt ist, dass nur wenige

direkte „head to head“-Studien vorliegen oder dass es sich im Studiendesign um „non-inferiority“ Studien handelte.

3. Unterschiedliche Behandlungsstrategien mit gleicher Effektivität

3.1. Initiale Therapie: Bei allen Medikamenten und allen angewendeten Behandlungsstrategien soll eine initiale Therapie („initiale Aufsättigung“ oder „loading phase“) mit 3 intravitrealen operativen Medikamenteneingaben (IVOM) in vierwöchigen Abständen erfolgen.

3.2. Behandlungsstrategien nach der initialen Therapie In den Zulassungsstudien und weiteren klinischen Untersuchungen wurden nach der initialen Therapie verschiedene Behandlungsstrategien angewendet. Um hierzu in Abhängigkeit vom Befund die weitere therapeutische Strategie festzulegen zu können, sollte eine Kontrolle des Befundes mittels Visus, OCT und Funduskopie vier Wochen nach der dritten IVOM erfolgen. Die Studienergebnisse der unterschiedlichen Behandlungsstrategien (siehe unten) zeigen, dass besonders bei den individuellen Patienten eine unterschiedliche Wirkdauer (charakterisiert durch das notwendige Intervall zwischen den einzelnen IVOM bzw. IVOM-Serien) vorzuliegen scheint. Deshalb ist eine individualisierte, auf die Krankheitsaktivität und das Therapieansprechen eines Patienten abgestimmte Therapie notwendig. Allerdings gilt es auch hier anzumerken – wie bereits bei dem Vergleich der Wirksamkeit der Medikamente erwähnt –, dass auch für die unterschiedlichen Behandlungsstrategien nur begrenzte „head to head“-Vergleiche vorliegen bzw. ein „non-inferiority“ Studiendesign genutzt wurde. Daher können Empfehlungen zur Behandlungsstrategie nur aus publizierten Studienergebnissen zusammengefasst und gegenübergestellt werden. Hieraus ergibt sich ein „Korridor“ von verschiedenen therapeutischen Vorgehensweisen, mit denen sich bei konsequenter Anwendung (meist über mehrere Jahre) unabhängig vom verwendeten Medikament vergleichbare funktionelle und morphologische Ergebnisse erreichen lassen. Zentraler Aspekt bei der Beurteilung und Auswahl der Behandlungsstrategie muss aber immer das Vermeiden einer Unterbehandlung bzw. Überbehandlung sein. Hierbei ist zu bedenken, dass bei den 5-Jahresauswertungen der CATT-Studie noch 55,6 % der Patienten im letzten Behandlungsjahr (38) und bei den Nachuntersuchungen der Patienten der Ranibizumab-Zulassungsstudien 46 % der Patienten im siebten Behandlungsjahr (39) weitere Injektionen benötigten. Grundlegend umfasst dieser „Korridor“ folgende Optionen:

3.2.1. Feste Behandlungsintervalle

3.2.1.3. **Monatliche Therapie**

In den Zulassungsstudien für Ranibizumab (Lucentis®) wurde eine monatliche Therapie über 24 Monate appliziert (13,14). Die hiermit erzielten Visusergebnisse sind als „Behandlungsstandard“ bezüglich der Effektivität für alle weiteren Studienergebnisse anzusehen. Diese Therapiestrategie beinhaltet aber einen hohen „präventiven“ Behandlungsanteil mit entsprechend höherer Endophthalmitisgefahr, höherem Ressourcenverbrauch, Möglichkeit der Überdosierung und besitzt keine Kriterien für ein Therapieende. Deshalb wird diese Strategie nicht als Standardtherapie empfohlen.

3.2.1.2. **Zwei-monatliche Therapie**

Die 2-monatliche Behandlung mit Aflibercept in den Monaten 4 bis 12, also in den Monaten nach der initialen monatlichen Aufsättigung, war der monatlichen Behandlung bis zum Monat 12 mit Ranibizumab nicht unterlegen (15, 16). Allerdings zeigte die Netzhautdicke sowohl in den Aflibercept-Zulassungsstudien als auch als Vergleichsarm in den Brolucizumab-Zulassungsstudien zum jeweiligen Zeitpunkt vor der erneuten Behandlung eine bereits eingetretene erneute Zunahme der mittleren zentralen Netzhautdicke. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass bei einem Teil der Patienten bereits zu einem früheren Zeitpunkt ein behandlungsbedürftiger Netzhautbefund vorliegt und schon früher eine erneute Behandlung sinnvoll sein kann. Daher sind auch hier zunächst vierwöchentliche OCT-Kontrollen sinnvoll, um Patienten mit einer Therapie mit kürzeren Intervallen zu identifizieren. Zudem ist auch bei zweimonatlicher Therapie eine klinische und Kontrolle zumindest nach allen 2 Injektionen sinnvoll, um Therapieversager und Abbruchkriterien zu identifizieren. Auch bei dieser Behandlungsstrategie ebenfalls keine Kriterien für ein Therapieende.

3.2.1.3. Drei-monatliche Therapie mit Reduktionsmöglichkeit auf zwei Monate: In der Zulassungsstudie von Brolucizumab wurde dieses Medikament mit dem genannten fixen Behandlungsschema von Aflibercept verglichen (17). Brolucizumab wurde hierbei nach der initialen Therapie in 3-monatigen Abständen appliziert, falls nicht bei den zwischenzeitlichen OCT-Kontrollen eine frühere „Läsionsaktivität“ (s.u.) festgestellt wurde, die zu einem zweimonatigen Injektionsintervall führte. Bei vergleichbaren 12- und 24-monatigen Visus--Ergebnissen zwischen den

Behandlungsgruppen verblieben in den Zulassungsstudien nach 12 Monaten 56%/52% (17) und nach 24 Mo 46%/38% der behandelten Patienten im 3-monatigen Injektionsintervall von Brolucizumab. Die übrigen wechselten auf 2-monatige Injektionsintervalle. Zur Definition und anschließenden Überprüfung des notwendigen Behandlungsintervalls sind 4-wöchentliche Kontrollen nach der Initialtherapie sinnvoll, um hieraus das zukünftige Injektionsintervall zu eruieren. Die Zulassung von Brolucizumab sieht bisher lediglich eine 8- oder 12-wöchentliche Applikation vor, wobei bei früheren oder persistierenden Aktivitätszeichen besonders nach der Initialtherapie auch ein kürzeres Injektionsintervall (z.B. 4 oder 6 Wochen) individuell sinnvoll sein kann.

3.2.2. Behandlungsserien in Abhängigkeit von der Läsionsaktivität („pro re nata“): Bei diesen Studien erfolgten nach der initialen Behandlung monatliche Kontrollen. Zeigte sich hier eine stabilisierte Situation, wurden weitere 4-wöchentliche Kontrollen vorgenommen. Zeigte sich demgegenüber eine erneute Läsionsaktivität (Kriterien der Läsionsaktivität s.u.), erfolgte eine erneute intravitreale Medikamenteneingabe. Während in der IVAN-Studie (20, 21) bei aktiver Läsion eine Wiederbehandlung jeweils mit einer Serie von 3 IVOMs erfolgte, wurden die Patienten in der CATT- (18, 19, 39) und HARBOR-Studie (40) bei erneuter Aktivität mit erneuten Einzel-Injektionen behandelt. Bei diesen Phase III-ähnlichen Studien waren im ersten Jahr 12 Visiten mit im Schnitt ca. 7-7,5 Behandlungen und im zweiten Jahr 12 Visiten mit durchschnittlich ca. 5 Behandlungen notwendig, um im Vergleich zu den Behandlungsarmen mit monatlicher Therapie einen vergleichbare initialen mittleren Visusgewinn zu halten und eine vergleichbare maximale Reduktion der zentralen Netzhautdicke zu erreichen.

3.2.3. Modifikation des Behandlungsintervalls in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität („Treat & Extend“): Diese Behandlungsstrategie beinhaltet nach der initialen Therapie eine weitere IVOM bei jeder Kontrolle. Bei persistierender Aktivität bei 4-wöchentlicher Behandlung, wird dieses Intervall beibehalten. Bei stabilisierter Situation hingegen wird das Kontroll- und Behandlungs-Intervalls um 2 bis 4 Wochen verlängert. Zeigt sich bei weiteren Kontroll- und Behandlungs-Terminen eine erneute Aktivität (Kriterien der Läsionsaktivität s.u.), wird das Kontroll- und Behandlungs-Intervall um 2 bis 4 Wochen verkürzt. In zahlreichen klinischen Studien konnte die Effektivität dieser Behandlungsstrategie

unter Verwendung von Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab nachgewiesen werden (23-29). Die Visus- und OCT-Verläufe waren nach 12 und 24 Monaten vergleichbar mit den Ergebnissen der Zulassungs- und PRN-Studien. Hierzu waren bei diesem Therapieschema im 1. Jahr durchschnittlich 8,5 Kontrollen und Behandlungen erforderlich. Unter Verwendung von Aflibercept wurde diese Behandlungsstrategie zudem in einer prospektiven Studie getestet (41). Hierbei zeigten 56% der Patienten in den ersten zwei Jahren eine Extendierung des Behandlungsintervalls auf 12 Wo. oder mehr. Bei einer ausgeprägten erneuten Läsionsaktivität bei bereits sehr langen Injektionsintervallen kann zudem eine intensiviertere Therapie (z.B. erneute 3-er Serie) erwogen werden.

3.3. Kriterien für die Auswahl der individuellen Behandlungsstrategie:

Auf Grund der beschriebenen Datenlage, aber besonders auf Grund der Individualität des Ausprägungsgrades und des Verlaufs der Erkrankung gibt es mehrere mögliche und sinnvolle Behandlungsstrategien. Nach der bei allen Medikamenten gleichen initialen Aufsättigung mit einer dreimaligen IVOM in monatlichem Abstand sollte beim Einsatz aller Medikamente eine „Individualisierung“ der weiteren Behandlung mittels einer der genannten Behandlungsstrategien erfolgen. Hierbei sind einzelne Beurteilungs- und Entscheidungskriterien zu bedenken:

- Als Grundsatz gilt „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ zur Vermeidung von Unter- bzw. Überbehandlung
- Konsequente Kontrolluntersuchungen und Optimierung der individualisierten Therapie oft über Jahre sind entscheidend. Dabei ist die Adhärenz der Patienten von zentraler Bedeutung.
- Bisher gibt es keine validen Biomarker, die klinisch den individuellen Bedarf an Anti-VEGF-Medikamenten prädiktiv (in Bezug auf die zu erwartende funktionelle und morphologische Entwicklung bzw. auf die Länge der Therapieintervalle und Dauer der Gesamttherapie) vorhersagen können. Daher ist die Etablierung der geeigneten individuellen Behandlungsstrategie nur durch regelmäßige Kontrollen und Therapieentscheidungen möglich.
- Studienergebnisse legen nahe, dass individuell und medikamentenbezogen unterschiedliche und längere Behandlungsintervalle erreicht werden könne. Dies wurde sowohl mit Schemata wie PRN und Modifikationen (z.B. Observe&Plan; 46-48) als längere Intervalle zwischen einzelnen IVOM und den IVOM Serien als

auch bei Treat & Extend“ durch längere Kontroll-/IVOM-Intervalle beobachtet.

- Strategien für eine Beendigung der Therapie (s.u.) sind immer bei Therapiebeginn zu bedenken.
- Größere Fluktuationen der Flüssigkeitsverteilungen im OCT sollten vermieden werden, da sie mit schlechteren funktionellen Verläufen einhergehen können (21, 49).
- Der Befund des Partnerauges ist bei der Auswahl und der Umsetzung einer gewählten Behandlungsstrategie zu bedenken

4. Wiederbehandlungs- und Aktivitätskriterien:

4.1. Visus zur Beurteilung der Krankheitsaktivität:

Es gibt keine Studie, in der die Behandlungsindikation allein von Visusänderungen abhängig gemacht wurde. Außerdem ist in allen (Zulassungs-)Studien ein ETDRS-Visus nach definierten, standardisierten Kriterien erhoben worden, der im klinischen Alltag kaum Anwendung findet. Vor allem aber zeigen zahlreiche retrospektive Auswertungen, dass nach der initialen Aufsättigung eine Fortsetzung der Therapie erst nach einem Visusabfall häufig mit einem nicht-reversiblen Visusverlust einhergeht (49-51). Deshalb kann eine weitere oder erneute Visusminderung nur in Kombination mit den weiter unten beschriebenen morphologischen Kriterien in Bezug auf eine Früherkennung einer erneuten Läsionsaktivität herangezogen werden. Als alleiniges Wiederbehandlungs-kriterium ist eine Visusänderung nicht sinnvoll.

4.2. Netzhautmorphologie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität:

Grundlegend ist die Überlegenheit der morphologischen Kriterien (hier vor allem die Flüssigkeitsverteilungen in der OCT) gegenüber den funktionellen Parametern in zahlreichen Studien nachgewiesen. Dies spiegelt sich in den publizierten deutschen und internationalen Behandlungsempfehlungen wider (11, 12, 30, 31). Es hat sich allerdings in verschiedenen Langzeitanalysen gezeigt, dass auch bei der subretinalen Flüssigkeit nicht die Anwesenheit allein relevant ist. Bei Persistenz von subretinaler Flüssigkeit nach längerer intensiver Therapie und Kontrolle ist vielmehr nur die Zunahme der subretinalen Flüssigkeit als relevant anzusehen (39, 52, 53). Folgende OCT basierte Aktivitätskriterien, funktionelle Einschätzungen und Fundusveränderungen sind für die Wiederbehandlung bzw. Verkürzung des Therapieintervalls heranzuziehen:

- Abnahme der subretinalen, intraretinalen zystoiden oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit oder der diffusen Netzhautdicke bis zur Stabilisierung (OCT)

- Neuauftreten oder relevante Zunahme der subretinalen, intraretinalen zystoiden oder subpigmentepithelialen Flüssigkeit oder der diffusen Netzhautdicke seit der letzten IVOM oder Kontrolluntersuchung (OCT)
- Weitere Visusminderung, die nicht durch Atrophie oder Vernarbung verursacht ist
- Zunahme oder neue sub- oder intraretinale Blutung

5. Weitere Aspekte der Therapie

5.1. Medikamentenwechsel: Wenn bei konsequenter Therapie ein ungenügender morphologischer Effekt der Behandlung beobachtet wird, kann ein Wechsel auf ein anderes Anti-VEGF-Medikament erwogen werden.

5.2. Auslassversuch bzw. Therapieende:

- **Initialtherapie:** Zeigt sich unter der Therapie (initial oder während der Therapie) keine Änderung des morphologischen und funktionellen Befundes („fehlendes morphologisches und funktionelles Ansprechen“) kann ein Auslassversuch gemacht werden.
- **PRN:** Wenn über 6 Monate nach Beendigung einer Behandlungsserie keine Aktivitätszeichen sichtbar sind, kann von einer inaktiven CNV ausgegangen werden und können die Kontrollintervalle verlängert werden.
- **T&E:** Wenn bei Kontrollen mit 12-Wochen-Intervall keine erneute Aktivität vorliegt, wobei keine Behandlung bei Inaktivität über 12 Monate erfolgen soll und weitere Kontrollen durchgeführt werden sollen.

5.3. Wiederaufnahme der Therapie nach Stabilisierung: Wenn nach den unter 5.2. genannten Kriterien eine Therapie beendet wurde und bei weiteren Kontrollen (z.B. alle 3 Monate) eine erneute „Aktivität“ in der SD-OCT oder eine neue retinale Blutung beobachtet wird, sollte eine weitere IVOM-Behandlung wie bei Therapieinitiierung erfolgen.

5.4. Abbruch: Ein Abbruch der Therapie soll bei Absinken der Sehschärfe auf $<0,05$ durch Atrophie oder Fibrose erfolgen.

5.5. Kontrolluntersuchung nach einer IVOM: Eine Kontrolluntersuchung sollte nach einer IVOM innerhalb der 1. Woche zur Beurteilung eventueller entzündlicher Reaktionen erfolgen. Eine OCT-Untersuchung ist dann in der Regel nicht erforderlich. Eine prophylaktische Antibiotikagabe soll nicht erfolgen.

Redaktionskomitee:

Prof. Dr. med. D. Pauleikhoff, Augenzentrum Münster (federführend)
Prof. Dr. med. H. Agostini, Universitäts-Augenklinik Freiburg
Prof. Dr. med. B. Bertram, Augenarztpraxis Aachen Aachen
Prof. Dr. med. N. Feltgen, Universitätsmedizin Göttingen
Prof. Dr. med. H. Helbig, Universitätsklinikum Regensburg
Prof. Dr. med. H. Hoerauf, Universitätsmedizin Göttingen
Prof. Dr. med. F.G. Holz, Universitäts-Augenklinik Bonn
PD Dr. med. J. Wachtlin, Augenklinik Sankt Gertrauden Krankenhaus Berlin, MHB
Medizinische Hochschule Brandenburg, Neuruppin
Prof. Dr. med. F. Ziemssen, Department für Augenheilkunde, Eberhard Karl
Universität Tübingen

Angaben zu den Interessenkonflikten folgen noch

Literatur:

1. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologe 2007;104:628-34.
2. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2007;224:559-66.
3. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Ophthalmologe 2009;106:457-64.
4. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2009;226:388-95.
5. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti- VEGF Therapie. Ergänzende Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Ophthalmologe 2011;1:86-90.
6. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti- VEGF Therapie. Ergänzende Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2011;228:138-43.
7. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: therapeutische Strategien. Klein. Monatsbl. Augenheilkd. 2012; 229: 541-547
8. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären alterabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA - Der Ophthalmologe, 2012; 109: 405-414

9. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: therapeutische Strategien - Status Dezember 2012. Klin Monbl Augenheilkd. 2013;230:170-177.

10. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären alterabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien - Status Dezember 2012. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA - Der Ophthalmologe, 2013; 110: 405-411.

11. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien; Stand November 2014. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2015; 232: 202-210

12. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien; Stand November 2014. Aktuelle Stellungnahme der RG, der DOG und des BVA. Ophthalmologe 2015; 112:237–245.

13. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006;355:1432-44.

14. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology 2009;116:57-65

15. [Heier JS](#), [Brown DM](#), [Chong V](#), [Korobelnik JF](#), [Kaiser PK](#), [Nguyen QD](#), [Kirchhof B](#), [Ho A](#), [Ogura Y](#), [Yancopoulos GD](#), [Stahl N](#), [Vitti R](#), [Berliner AJ](#), [Soo Y](#), [Anderesi M](#), [Groetzbach G](#), [Sommerauer B](#), [Sandbrink R](#), [Simader C](#), [Schmidt-Erfurth U](#); [VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups](#). Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2012;119:2537-48.

16. [Schmidt-Erfurth U](#), [Kaiser PK](#), [Korobelnik JF](#), [Brown DM](#), [Chong V](#), [Nguyen QD](#), [Ho AC](#), [Ogura Y](#), [Simader C](#), [Jaffe GJ](#), [Slakter JS](#), [Yancopoulos GD](#), [Stahl N](#), [Vitti R](#), [Berliner AJ](#), [Soo Y](#), [Anderesi M](#), [Sowade O](#), [Zeitl O](#), [Norenberg C](#), [Sandbrink R](#), [Heier JS](#). Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. Ophthalmology. 2014;121:193-201.

-
17. Dugel P.H., Koh A., Ogura Y., [Jaffe G.J.](#), [Schmidt-Erfurth U.](#), [Brown D.M.](#), Gomes A.V., Warburton J., [Weichselberger A. A⁸](#), Holz F.G.; [HAWK and HARRIER Study Investigators](#). HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 72-84.
18. [CATT Research Group](#), [Martin DF](#), [Maguire MG](#), [Ying GS](#), [Grunwald JE](#), [Fine SL](#), [Jaffe GJ](#).: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-908.
19. [Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials \(CATT\) Research Group](#), [Martin DF](#), [Maguire MG](#), [Fine SL](#), [Ying GS](#), [Jaffe GJ](#), [Grunwald JE](#), [Toth C](#), [Redford M](#), [Ferris FL 3rd](#). Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388-98.
20. [IVAN Study Investigators](#), [Chakravarthy U](#), [Harding SP](#), [Rogers CA](#), [Downes SM](#), [Lotery AJ](#), [Wordsworth S](#), [Reeves BC](#). Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119:1399-411.
21. [Chakravarthy U](#), [Harding SP](#), [Rogers CA](#), [Downes SM](#), [Lotery AJ](#), [Culliford LA](#), [Reeves BC](#); [IVAN study investigators](#). Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013,12;382(9900):1258-67.
22. [Abedi F](#), [Wickremasinghe S](#), [Islam AF](#), [Inglis KM](#), [Guymer RH](#). Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina*. 2014; 34:1531-8.
23. [Berg K](#), [Pedersen TR](#), [Sandvik L](#), [Bragadóttir R](#). Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol. *Ophthalmology*. 2015; 122: 146-152.
24. [Barthelmes D.](#), [Nguyen V.](#), [Daien V.](#), Campain A., [Walton R.](#), [Guymer R.](#), [Morlet N.](#), [Hunyor A.P.](#), [Essex R.W.](#), Arnold J.J., [Gillies M.C.](#), [Fight Retinal Blindness Study Group](#). Two Year Outcomes of "Treat and Extend" Intravitreal Therapy Using Aflibercept Preferentially for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*, 2018; 38: 20-28.

-
25. Matsumoto H., Morimoto M., Mimura K., Ito A., Akiyama H. Treat-and-Extend Regimen with Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Efficacy and Macular Atrophy Development. *Ophthalmol Retina*, 2018; 2: 462-468.
26. Augsburger M., Sarra G.M., Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019; 257: 1889-1895.
27. Gillies M.C., Hunyor A.P., Arnold J.J., Guymer R.H., Wolf S., Ng P., Pecheur F.L., McAllister I.L. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, 2019; 137: 372-379.
28. Kertes P.J., Galic I.J., Greve M., Williams R.G., Rampakakis E., Scarino A., Sheidow T. Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Disease: One-Year Results of the Randomized Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab Study. *Ophthalmology*, 2019; 126: 841-848.
29. Trainor P.G., Pfister I.B., Zandi S., Spindler J., Garweg J.G. Long-term Outcome of Intravitreal Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using a "Treat-and-Extend" Regimen. *Ophthalmol Retina*, 2019; 3: 393-399.
30. [Schmidt-Erfurth U](#), [Chong V](#), [Loewenstein A](#), [Larsen M](#), [Souied E](#), [Schlingemann R](#), [Eldem B](#), [Monés J](#), [Richard G](#), [Bandello F](#). Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br. J. Ophthalmol.* 2014;98: 1144-67.
31. [Gale R.P.](#), [Mahmood S.](#), [Devonport H.](#), [Patel P.J.](#), [Ross A.H.](#), [Walters G.](#), [Downey L.](#), [El-Sherbiny S.](#), [Freeman M.](#), [Berry S.](#), Jain N. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye* 2019; 33: 1-21.
32. Zentrale Aspekte zur Durchführung und Indikationsstellung der IVOM. Kurzstellungnahme von BVA, DOG und RG Stand Juni 2017, *Augenarzt* 2018: 83

-
33. Stellungnahme des BVA, DOG und RG. Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds. Stand März 2017. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2017;
34. Stellungnahme des BVA, DOG und RG. Qualitätssicherung der optischen Kohärenztomografie für die Diagnostik des Augenhintergrunds. Stand März 2017. Ophthalmologe 2017;
35. Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG: OCT-Angiographie in Deutschland. Präsentation, Nomenklatur und Zukunftswünsche. Stand Januar 2017. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2017;
36. Stellungnahme des BVA, der DOG und der RG: OCT-Angiographie in Deutschland. Präsentation, Nomenklatur und Zukunftswünsche. Stand Januar 2017. Ophthalmologe 2017; 114:432–438
37. Moja L, [Lucenteforte E](#), [Kwag KH](#), [Bertele V](#), [Campomori A](#), [Chakravarthy U](#), [D'Amico R](#), [Dickersin K](#), [Kodjikian L](#), [Lindsley K](#), [Loke Y](#), [Maguire M](#), [Martin DF](#), [Mugelli A](#), [Mühlbauer B](#), [Püntmann I](#), [Reeves B](#), [Rogers C](#), [Schmucker C](#), [Subramanian ML](#), [Virgili G](#). Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014;9: CD011230. doi: 10.1002/14651858.CD011230.pub2.
38. [Rofagha S](#), [Bhisitkul RB](#), [Boyer DS](#), [Sadda SR](#), [Zhang K](#); [SEVEN-UP Study Group](#). Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). Ophthalmology. 2013;120: 2292-2299.
39. [Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials \(CATT\) Research Group](#), [Maguire MG](#)¹, [Martin DF](#)², [Ying GS](#)³, [Jaffe GJ](#)⁴, [Daniel E](#)³, [Grunwald JE](#)³, [Toth CA](#)⁴, [Ferris FL 3rd](#)⁵, [Fine SL](#)⁶. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. [Ophthalmology](#). 2016; 123: 1751-1761.
40. Ho A.C., Busbee B.G., Regillo C.D., Wieland M.R., Van Everen S.A., Li Z., Rubio R.G., Lai P., [HARBOR Study Group](#). Twenty-four-month Efficacy and Safety of 0.5 Mg or 2.0 Mg Ranibizumab in Patients With Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2014; 121: 2181-2192

-
41. Ohji M., Takahashi K., Okada A.A., Kobayashi M., Matsuda Y., Terano Y. for the ALTAIR Investigators. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat- and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR. A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther* 2020; <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01236-x>
42. [Holz FG](#), [Tadayoni R](#), [Beatty S](#), [Berger A](#), [Cereda MG](#), [Cortez R](#), [Hoyng CB](#), [Hykin P](#), [Staurenghi G](#), [Heldner S](#), [Bogumil T](#), [Heah T](#), [Sivaprasad S](#). Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99: 220-226.
43. [Wolf A](#), [Kampik A](#). Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252: 647-655.
44. [Finger RP](#), [Wiedemann P](#), [Blumhagen F](#), [Pohl K](#), [Holz FG](#). Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol*. 2013;91: 540-546.
45. Stasch-Bouws J., Eller-Woywod S.M., Schmickler S., Inderfurth J., Hoffmann P., Ohlmeyer C., Kammering B., Pauleikhoff D. Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) – Qualitätssicherung in Westfalen-Lippe. Aufbau der Qualitätssicherung und Ergebnisse der Pilotstudie Q-VERA. *Ophthalmologe* 2020; epub.
46. Mantel I., Niderprim S.-A., Gianniou C., Deli A., Ambresin A. Reducing the clinical burden of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration using an individually planned regimen. *Br. J. Ophthalmol*. 2014;98: 1192–1196
47. Gianniou C., Dirani A., Ferrini W., Marchionno L., Decugis D., Deli A., Ambresin A., Mantel I. Two-year outcome of an observe & plan regimen for neovascular age-related macular degeneration: how to alleviate the clinical burden with maintained functional results. *Eye* 2015; 29: 342–349
48. Parvin P., Zola M., Dirani A., Ambresin A., Mantel I. Two-year outcome of an observe-and-plan regimen for neovascular age-related macular degeneration treated with Aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 2127–2134.

49. Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, et al. Long-term visual course after anti-VEGF therapy for exudative AMD in clinical practice evaluation of the German reinjection scheme. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:639-44.
50. Hoerster R, Muether PS, Hermann MM, Koch K, Kirchhof B, Fauser S. Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1424-6.
51. Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, et al. Delay to Treatment and Visual Outcomes in Patients Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 678-86.
52. [Jang L.](#), [Gianniou C.](#), [Ambresin A.](#), [Mantel I.](#) Refractory Subretinal Fluid in Patients With Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Intravitreal Ranibizumab: Visual Acuity Outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253: 1211-6.
53. [Guymer R.H.](#), C.M., [McAllister I.L.](#), [Gillies M.C.](#), [Hunyor A.P.](#), [Arnold J.J.](#), [FLUID Investigators.](#) Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated With Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology* 2019; 126: 723-734.