



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft
für Augenheilkunde

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

**Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen
Makuladegeneration: Therapeutische Strategien**

Stand Dezember 2012

Kernaussagen

Eine aktualisierte zusammenfassende Stellungnahme zur Anti-VEGF-Therapie der exsudativen AMD in Deutschland erscheint erneut sinnvoll. Hierbei stand das Bemühen im Vordergrund, die wissenschaftlich publizierte Datenlage auszuwerten. Die begrenzte Vergleichbarkeit von Wirkstoffen und Dosisintervallen in den verschiedenen klinischen Studien muss aber beachtet werden. Dies gilt auch für die Tatsache, dass eine serielle Nennung von Wirkstoffen in Schemata nicht bedeutet, dass mögliche Unterschiede und der Charakter einer Momentaufnahme einer solchen Stellungnahme ausgeblendet werden.

1. **Diagnostik und Indikationsstellung zur Primärtherapie:** Initial zur primären Indikationsstellung sind folgende Untersuchungen notwendig: Bestimmung des bestkorrigierten Visus, binokulare Ophthalmoskopie, Fluoreszein-Angiographie sowie SD-OCT-Untersuchung. Bei Vorliegen der klinisch-angiographischen Kriterien einer sub-, juxta- oder extrafovealen okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression oder einer (minimal oder überwiegend) klassischen CNV ist eine Therapie indiziert (9-13, 15, 16).
2. **Auswahl der Therapie:** Für die neovaskuläre AMD stehen als zugelassene Medikamente Ranibizumab (Lucentis) und Aflibercept (Eylea) zur Verfügung. Beide sind in ihrer Effektivität bezüglich des Visus im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren basierend auf den vorliegenden Studienergebnissen als gleichwertig anzusehen. Da beide Medikamente für die Indikation „neovaskuläre altersabhängige Makuladegeneration“ zugelassen sind, sind sie als Mittel der ersten Wahl anzusehen. Bevacizumab hat im „off-label use“ basierend auf den Ergebnissen der CATT-Studie (10, 11) und der IVAN-Studie (12) die gleiche Effektivität. Eine photodynamische Therapie (PDT) kommt lediglich bei der AMD Sonderform der polypoidalen chorioidalen Vaskulopathie (PCV) in Betracht (36-40), während der Einsatz einer Laserbehandlung allenfalls in Einzelfällen in Frage kommt.
3. **Behandlungsstrategie:**
 - a. **initial:** Nach der Indikationsstellung erfolgt kurzfristig die Initialtherapie mit 3 Injektionen in vierwöchentlichen Abständen (Abb. 3)

b. Weiterbehandlung:

- **Weiterbehandlungskriterien:** Nach einer initialen Behandlung ist eine bedarfsgesteuerte, individualisierte Therapie bei fortbestehender Aktivität der CNV nach „PRN“-Schema (pro-re-nata; Abb. 3) zu empfehlen. Bei der Beurteilung der exsudativen Aktivität der CNV (weitere oder erneute subretinale Flüssigkeit; diffuse Verdickung der Netzhaut, erneute Zunahme von intraretinalen Zysten, erneute Zunahme einer verbliebenen Pigmentepithelabhebung, neue Blutung, weiterer Visusverlust) haben sich die OCT-basierten morphologischen Parameter als sensitiver gegenüber den funktionellen Parametern erwiesen und sollten als wichtigste Grundlage dienen. Die SD-OCT-Bildgebung ermöglicht hierbei eine sichere Vergleichbarkeit und Lokalisation der morphologischen Merkmale im Verlauf. Demgegenüber geht das alleinige Visuskriterium der aktuellen Ranibizumab-Fachinformation (41) auf die Interpretation der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zurück und wurde in empirischen Studien bisher nicht belegt. Vielmehr signalisieren die vorliegenden Studien schlechtere funktionelle Resultate innerhalb von 12 Monaten, wenn nur der Visusverlauf als Kriterium für die Wiederbehandlung herangezogen wird (14, 17-32). Die Zulassungsstudien beinhalten zudem die aufwändige Erhebung eines ETDRS-Visus, weswegen der Wert eines unter Alltagsbedingungen erhobenen Visus als Kriterium für eine Behandlungsempfehlung erst noch als effektiv belegt werden müsste. Für diese OCT-gestützte Vorgehensweise spricht des Weiteren, dass hierdurch individualisiert die notwendige Injektionsfrequenz und -dauer bei geringst möglichem Endophthalmitis-Risiko (10) angepasst werden kann. Ferner wurde durch die CATT-Studie (10,11), die IVAN-Studie (12) und prospektive Fallserien (14, 19-32) für Ranibizumab und Bevacizumab gezeigt, dass eine solche SD-OCT-orientierte Wiederbehandlungsstrategie keine signifikant schlechteren Visusergebnisse gegenüber einer Dauertherapie („non-inferiority PRN vs kontinuierlicher Therapie“) ergibt. Zudem war in der CATT-Studie zu beobachten, dass bei einem Wechsel nach einem Jahr von einer Dauertherapie auf ein SD-OCT-PRN-Schema der Visusverlauf sich einer generellen PRN-Strategie schnell annäherte (11). Eine Kombination einer Dauertherapie im 1. Jahr und PRN im 2. Jahr hat demnach keine Vorteile. Bei einer länger anhaltenden Dauertherapie fehlt zudem eine Strategie zur Fortsetzung oder Beendigung der Therapie. Für die Einschätzung von Aflibercept ist grundlegend, dass nach der vorliegenden Datenlage von einer gleichermaßen guten Wirksamkeit der Medikamente Ranibizumab und Aflibercept auszugehen ist

(s.o.) Die in der Aflibercept-Fachinformation (42) angegebene fixe Therapiedosierung bedeutet im ersten Behandlungsjahr gemäß des VIEW-Studiendesigns eine nicht notwendige Abweichung von dem Kriterium der erneut nachgewiesenen Läsionsaktivität hin zur Behandlung auch nicht-aktiver Läsionen durch ein fixes Injektionsschema. Im Detail unterschiedliche Vorgehensweisen in den Fachinformationen des Herstellers in der Schweiz (43) und besonders den USA (44) relativieren diese Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörden (EMA), der Interpretationen auf Basis derselben Studienergebnisse zugrunde liegen. Außerdem kann ohne die Auswertung der Subgruppen schlecht abgeschätzt werden, welche Patienten von einer Aktivitäts-gestützten Wiederbehandlung stärker profitiert hätten als von einer starren Intervall-Behandlung mit monatlichen Pausen (Monat 4-12 im ersten Studienjahr). Da zudem für die anderen Anti-VEGF-Medikamente aber auch in einer Phase 2 Studie für Aflibercept (14) mit einem SD-OCT basierten Wiederbehandlungsschema ähnliche Ergebnisse wie bei einer Dauerbehandlung erreicht wurden, erscheint dies auch für die Behandlung mit Aflibercept sinnvoll.

- Kontrollen und Weiterbehandlung: Die Befundkontrolle nach Ende einer Spritzenserie sollte die Bestimmung des bestkorrigierten Visus, eine Fundusuntersuchung und eine SD-OCT-Untersuchung beinhalten. Wenn diese Befunde keinen eindeutigen Befund für oder gegen eine erneute IVOM ergeben, ist eine Fluoreszein-Angiographie, die vor einer Erstbehandlung obligat erforderlich ist, sinnvoll. Diese Befundkontrollen sollten bei allen eingesetzten Medikamenten 4 Wochen nach der letzten Injektion beginnen und auch bei stabilisierter Situation zumindest im ersten halben Jahr in etwa monatlichen Abständen erfolgen. Die OCT-Verläufe bei 8-wöchentlichem Injektionsschema im ersten VIEW-Studienjahr wie auch die PRN-Injektionsintervalle im zweiten VIEW-Studienjahr lassen eine individuell variierende Wirkungsdauer nach erfolgter Injektion vermuten.

Zeigt sich bei einer der Kontrolluntersuchungen nach einem therapiefreien Intervall eine erneute exsudative Läsionsaktivität erscheint ein erneuter Injektionszyklus von 3 Injektionen im monatlichen Abstand sinnvoll.

c. Wiederaufnahme der Therapie nach Stabilisierung: Wenn 6 Monate nach der letzten Injektion keine erneute exsudative Läsionsaktivität nachzuweisen ist, können die Kontrollintervalle auf zunächst zwei und später drei Monate verlängert werden. Entwickelt sich in diesem Zeitraum eine erneute Läsionsaktivität (Kriterien s. Abb. 3), sollte diese Läsion wie eine „Neuerkrankung“ mit 3

Injektionen in monatlichem Abstand behandelt werden, wobei zur Indikationsstellung eine erneute Fluoreszeinangiographie nur bei unklaren Fällen erforderlich ist.

4. **Therapieende oder Therapieabbruch:** Bei der Mehrzahl der Patienten muss die Therapie nach der initialen Dreierserie fortgesetzt oder nach einem inaktiven Intervall wieder mit jeweils einer neuen Serie von 3 Injektionen in monatlichem Abstand bei Ranibizumab, Bevacizumab oder Aflibercept aufgenommen werden. Die Therapie mit Anti-VEGF-Medikamenten ist abubrechen, wenn der behandelnde Arzt die morphologische Situation derart einschätzt, dass ein weiterer positiver Behandlungsverlauf nicht zu erwarten ist (z.B. fibröse Umwandlung der CNV oder RPE-Atrophie). Ferner ist eine Fortsetzung der Therapie nicht mehr sinnvoll, wenn der Verlust des Sehvermögens auf $< 0,05$ ohne eindeutige Möglichkeit einer Verbesserung (Ausnahme: z.B. frische subretinale Blutung, die den Visusabfall erklärt).

1. Einleitung

Die Strategie der Anti-VEGF-Therapie bei der Behandlung der neovaskulären AMD hat sich seit den letzten Stellungnahmen der deutschen Fachgesellschaften (1-8) weiter verfestigt (9-12). Durch neu zugelassene Medikamente wie Aflibercept (Eylea®) hat sich aber das Spektrum der medikamentösen Therapie erweitert (13, 14). Da diese in die Behandlungsstrategien der neovaskulären AMD mit einbezogen werden sollen und müssen, erscheint es sinnvoll, eine aktualisierte zusammenfassende Stellungnahme zur Anti-VEGF-Therapie der exsudativen AMD in Deutschland herauszugeben. Hierbei stand das Bemühen im Vordergrund, die wissenschaftlich publizierte Datenlage auszuwerten. Die begrenzte Vergleichbarkeit von Wirkstoffen und Dosisintervallen in den verschiedenen klinischen Studien muss aber beachtet werden. Dies gilt auch für die Tatsache, dass eine serielle Nennung von Wirkstoffen in Schemata nicht bedeutet, dass mögliche Unterschiede und der Charakter einer Momentaufnahme einer solchen Stellungnahme ausgeblendet werden dürfen.

2. Diagnostik und Indikationsstellung

Als Grunddiagnostik sind die Erhebung der Anamnese, des bestkorrigierten Visus und die Ophthalmoskopie unverzichtbar. Hierbei bleibt weiterhin zur Visuserhebung im klinischen Alltag kritisch anzumerken, dass in allen Zulassungsstudien und zahlreichen Fallserien ein ETDRS-Visus nach definierten Kriterien der Analyse einer funktionellen Effektivität zugrunde liegt. Dieses Verfahren ist sehr differenziert und zeitaufwändig. Es findet im klinischen Alltag meist keine Anwendung und die dort erhobenen Visuswerte sind nicht übertragbar oder qualitativ mit dem ETDRS-Visus vergleichbar. Ferner wurde in allen Zulassungsstudien die fluoreszeinangiographische Differenzierung der exsudativen AMD als Eingangskriterium zugrunde gelegt. Deshalb ist die Fluoreszeinangiographie auch weiterhin der „Goldstandard“ bei der Indikationsstellung zur ersten Behandlungsserie einer Anti-VEGF-Therapie. Hierbei wurde in allen klinischen Studien als „Mindestaktivität“ einer Läsion das Vorliegen eines klassischen Anteils der CNV (minimal oder überwiegend) oder einer okkulten CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression (dokumentierter Visusverlust, Größenwachstum der Läsion, assoziierte sub- oder intraretinale Blutung) gefordert (10-13, 15, 16). Läsionen ohne diese Charakteristika sollten zunächst weiter beobachtet werden. Eine klinische Differenzierung der genannten Ausprägungsformen anhand des Spectral Domain (SD)-OCT ist nicht möglich, da seine

Befunde nicht direkt vergleichbar mit den fluoreszenzangiographischen Charakteristika sind. Dennoch ist eine additive SD-OCT-Untersuchung sehr sinnvoll, um weitere Charakteristika des Krankheitsprozesses und die Ausgangssituation für den Vergleich der Therapieeffekte im Verlauf zu dokumentieren. Zudem kann in Einzelfällen eine ICG-Angiographie (polypoide choroidale Vaskulopathie (PCV) oder retinale angiomatöse Proliferation (RAP)) für die primäre Diagnostik wichtig sein.

Zur Verlaufskontrolle und zur Beurteilung der Aktivität der CNV sind morphologische Kriterien am sensitivsten (17, 18). Hierzu ist das SD-OCT nach einer funktionellen und klinisch-ophthalmoskopischen Untersuchung zentral. Diese muss als Volumenscan der gesamten Makularegion mit ausreichender Schnittführung und Auflösung sowie als standardisiertes Aufnahmeverfahren zur automatischen Vergleichbarkeit spezifischer Netzhautareale durchgeführt werden. Diese Fortschritte durch die SD-OCT wurden in zahlreichen Studien untersucht und nachgewiesen (10-12, 14, 19-32). Sie erlauben es, das SD-OCT nach wissenschaftlich gesicherten Kriterien als wichtiges und verlässliches Verfahren zur Verlaufsbeobachtung der neovaskulären AMD zu empfehlen (Auswertestrategie zur Wiederbehandlung s.u.), wenn folgende Faktoren beim Untersucher zwingend beachtet werden:

- Das Aufnahmeprotokoll muss eine entsprechend hohe räumliche Auflösung des SD-OCT Volumenscans der gesamten Makularegion sicherstellen. Die Scans sollten maximal 150µm voneinander entfernt sein. Eine hohe Bildqualität jedes einzelnen SD-OCT-Schnittbildes im Volumenscan ermöglicht die zuverlässige Detektion morphologischer Zeichen persistierender oder neuer Krankheitsaktivität.
- Es ist zu beachten, dass sich im Verlauf einer Anti-VEGF-Therapie üblicherweise eine Vielzahl von SD-OCT-Untersuchungen ansammeln. Diese sind nur dann für eine klinische Interpretation der gesamten Untersuchungsreihe geeignet, wenn eine hohe Messgenauigkeit von Untersuchung zu Untersuchung und ein standardisiertes Aufnahmeprotokoll des SD-OCT-Volumenscans verwendet werden.

3. Medikamente und Ergebnisse klinischer Studien

Das Prinzip der Therapie mit VEGF-Inhibitoren sowie der Aufbau der verschiedenen Substanzen (Aflibercept (Eylea®), Bevacizumab (Avastin®), Pegaptanib (Macugen®), Ranibizumab (Lucentis®)) wurde in den früheren AMD-Stellungnahmen ausführlich dargestellt (1-9). Bei der Therapie mit diesen

Substanzen wird primär die Permeabilität der pathologischen Gefäße limitierend beeinflusst. Die weitere Umwandlung der CNV in Richtung fibrovaskuläre Narbe kann eventuell ebenfalls vorangebracht werden bzw. erfolgt unter der Behandlung dem natürlichen Verlauf folgend in Monaten bis Jahren.

3.1. VIEW-Studie (1-Jahresergebnisse): In den letzten Monaten wurden die Ergebnisse der VIEW-1 und VIEW-2 Studien zur Behandlung der exsudativen AMD publiziert (13) (initiales Mindest-Aktivitätscharakteristikum ebenfalls „okkulte CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression“). Als zentrales Ergebnis in einem Studiendesign der Non-Inferiority gegenüber einer monatlichen Gabe von Lucentis zeigte es sich, dass nach einer initialen 3-maligen monatlichen Injektionstherapie von 2 mg Aflibercept mit einer fixen Wiederbehandlung alle zwei Monate bis Monat 12 die Wirkung bezüglich des mittlerer Visusgewinns einer fixen monatlichen Applikation von Lucentis oder Aflibercept nicht unterlegen war. Dies ging zwar mit einem leichten temporären Anstieg der Netzhautdicke (ca. 15 µm) innerhalb des längeren Wiederbehandlungsintervalls einher, führte jedoch zu keinen nachteiligen funktionellen Auswirkungen im Beobachtungszeitraum. Bezüglich der systemischen und lokalen Nebenwirkungen waren keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Die Verläufe im zweiten Jahr, bei denen in allen Gruppen neben einem fixen 3-Monats-Injektionsabstand zusätzlich 4-wöchentliche OCT-Kontrollen mit weiteren Injektionen bei Zunahme der Läsionsaktivität erfolgte, sind noch keine Ergebnisse publiziert. Allerdings wird in der Fachinformation im zweiten Jahr ein reines PRN-Schema empfohlen, das allerdings vom VIEW-Studiendesign abweicht und klinisch bisher nicht getestet wurde.

3.2. CATT-Studie (2-Jahresergebnisse), IVAN-Studie (1-Jahresergebnisse):

In der amerikanischen CATT-Studie (10, 11) und der britischen IVAN-Studie (12) wurden die Effektivität und Sicherheit von Ranibizumab und Bevacizumab bei Anwendung eines starren monatlichen Injektionsschemas oder eines OCT-basierten Wiederbehandlungsschemas verglichen. Hierbei gab es in der CATT-Studie zunächst vier Behandlungsarme: Im ersten Studienjahr erfolgte eine Randomisierung in Ranibizumab monatlich vs. Bevacizumab monatlich vs. PRN-Ranibizumab vs PRN-Bevacizumab. Im 2. Studienjahr erfolgte bei der einen Hälfte der monatlichen Therapiearme ein Wechsel in ein PRN-Schema, während alle anderen Patienten wie im ersten Jahr weiterbehandelt wurden (PRN= monatliche OCT-Kontrolle und erneut sofortige Injektion bei neuer OCT-Aktivität). In der IVAN-Studie war in den ersten 12 Mo eine ähnliche Aufteilung in vier Behandlungsarme

vorgeschrieben, wobei aber als PRN-Schema bei erneuter OCT-Läsionsaktivität eine erneute 3-er Injektionserie erfolgte.

3.2.1. Vergleich Lucentis mit Avastin: In den genannten Studien war kein statistisch signifikanter Unterschied beim durchschnittlichen Visusgewinn nach 24 Monaten zwischen den beiden Substanzen (Abb. 1) festzustellen (11). Die „ödemreduzierende“ Wirkung (Antipermeabilitätseffekt) war im OCT bei monatlicher Gabe von Ranibizumab gegenüber den anderen 3 Behandlungsarmen allerdings signifikant stärker (ca. 30 μm). Dies ging aber mit dem häufigeren Auftreten von atrophischen Spots nach 2 Jahren in dieser Gruppe einher (11).

Bezüglich der okulären Sicherheit gab es keine Unterschiede zwischen den Substanzen. Allerdings waren in den Bevacizumab-Behandlungsarmen der IVAN-Studie nach intravitrealer von Bevacizumab Beeinflussungen des Serum-VEGF-Spiegel zu sehen (12). Bevacizumab senkt den Serum VEGF-Spiegel (Baseline zu post-Avastin: 203 - 83 $\mu\text{g/ml}$, Mittelwerte) stärker als Ranibizumab (Baseline zu post-Lucentis: 173 - 151 $\mu\text{g/ml}$, Mittelwerte). Hierzu ist anzumerken, dass Plasma VEGF-Spiegel sicher eine wesentlich größere Aussagekraft besäßen, da aufgrund des in den Thrombozyten gespeicherten VEGFs die Serumspiegel stärker schwanken. Ob zudem der Unterschied klinisch bedeutsam ist, muss offen bleiben, berücksichtigt man, dass die übrigen klinischen Ergebnisse in dieser Studie zwischen den beiden Arzneien vergleichbar sind.

Die CATT-Studie signalisiert zudem signifikant häufiger schwere systemischen Nebenwirkungen ($p = 0.004$) nach Bevacizumab-Injektion als nach Ranibizumab-Injektion. Betrachtet man jedoch die Art der Nebenwirkungen, dann ist der Zusammenhang fraglich, da diese Wechselwirkungen außerhalb des Kernspektrums der Anti-VEGF -Nebenwirkungen bei intravenöser Applikation der über 100-fachen Dosis liegen (10, 11). Zudem war die CATT-Studie vom Design und der Patientenzahl nicht als eine Sicherheits- oder Dosisfindungsstudie ausgelegt, aber dieser Aspekt bedarf sicher einer weiteren Aufmerksamkeit (33-35). Für eine Schlussfolgerung aus der dargestellten Datenlage zudem ist bedeutsam, dass die gastro-intestinalen Nebenwirkungen nach intravitrealem Bevacizumab reversibel waren.

3.2.2. Vergleich monatliche Applikation mit OCT-basiertem PRN-Schema:

Bei den mittleren Visuserverläufen gab es nach 12 Monaten bei beiden Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit einem starren monatlichen Injektionsintervall und den Behandlungsarmen mit einem individualisierten Wiederbehandlungsschema und erneuter Injektion beginnend 1 Monat nach der ersten Injektion (CATT-Studie, 10, 11) bzw. erneuten 3 Injektionen nach initialer 3-er Serie bei erneuter OCT-Aktivität (IVAN-Studie, 12). Allerdings zeigte sich bei der CATT-Studie nach 24 Monaten ein geringer Unterschied mit einem leicht besseren mittleren Visusverlauf in den Armen mit monatlicher Therapie auch im zweiten Jahr (11) (Abb. 1). Als Wiederbehandlungskriterien wurden folgende Faktoren in der CATT-Studie und der IVAN-Studie verwendet:

- *persistierende oder neue sub- oder intraretinale Flüssigkeit im OCT (Time Domain-OCT; “macular thickness map”)*
- *neue/persistierende Blutung in der Makula*
- *Visusabfall im Vergleich zur Voruntersuchung*
- *Leckage/Größenzunahme der Läsion im Fluoreszeinangiogramm*

Generell wurden die OCT-Kriterien am häufigsten als Grund für eine Weiterbehandlung herangezogen, wobei bei der Bewertung die schlechtere Auflösung des Time-Domain-OCT gegenüber den neuen Spectral Domain-OCT, mit denen noch eine deutlich bessere Beurteilung und ein wesentlich definierterer Vergleich der selben Netzhautareale möglich ist (22, 23, 26, 27, 29-32), zu berücksichtigen ist. Die Unterschiede zwischen monatlicher Applikation und OCT-basiertem PRN-Schema waren in der IVAN-Studie am niedrigsten, in der jeweils 3 Injektionen nach Erfüllen der Wiederbehandlungskriterien erfolgten.

3.2.3. Endophthalmitis-Risiko: Als wichtiger weiterer Punkt bei der Analyse der ophthalmologischen Komplikationen zwischen den vier verschiedenen Behandlungsarmen konnte in der CATT-Studie zudem gezeigt werden, dass die PRN-Arme (im Mittel ca. 7 Injektionen in 12 Monaten) gegenüber den Behandlungsarmen mit monatlicher Injektion (12 Injektionen in 12 Monaten) ein signifikant geringeres Endophthalmitis-Risiko aufwiesen ($p < 0.0001$) (11). Dies belegt, dass eine geringere Anzahl von Injektionen für die Patienten anzustreben ist. Allein diese Risiko-Minimierung für die Patienten lässt bei vergleichbarer Effektivität ein PRN-Schema mit individualisierter und individuell minimierter Injektionshäufigkeit gegenüber einem starren monatlichen Injektionsschema überlegen sein.

4. Medikamentenauswahl und Behandlungsstrategie:

Auf Grund dieser Ergebnisse und der endgültigen Zulassung von Aflibercept durch die EMA im November 2012 ist bezüglich der konkreten Einschätzung und Anwendung der Medikamente festzuhalten, dass Aflibercept und Ranibizumab bei der neovaskulären AMD und den beschriebenen Mindest-Aktivitätszeichen als zugelassene Medikamente die Arzneimittel der ersten Wahl sind. Bevacizumab ist gleich effektiv, hat aber weiterhin den Status einer „off-label“ Therapie. Ferner ist bei der Wiederbehandlung ein SD-OCT-basiertes PRN-Schema zu präferieren.

Eine Laserkoagulation ist nur in sehr seltenen Ausnahmefällen sinnvoll und eine PDT kann beim Vorliegen einer polypoidalen vaskulären Chorioidopathie (PCV) überlegt werden (36-40). Außerdem bleibt eine Übertragung der in dieser Stellungnahme empfohlenen Therapie auf extrafoveale Läsionen weiterhin sinnvoll.

Hieraus ergibt sich folgender empfehlenswerter Therapieablauf (Abb. 3):

4.1 Initiale Therapie:

Es erfolgt eine initiale Behandlung mit drei Injektionen in jeweils monatlichen Abständen. Diese ist unabhängig von der Medikamentenwahl sinnvoll.

4.2. Wiederbehandlung:

4.2.1. Generelle Wiederbehandlungsstrategie

Nach der initialen Behandlung ist generell bei allen Medikamenten eine individualisierte Therapie (PRN) sinnvoll, da weniger Injektionen ein signifikant geringeres Endophthalmitisrisiko bedeuten, eine möglichst geringe Injektionsanzahl und –frequenz ein patientenorientiertes Therapieziel ist, und ein Wechsel von einem fixen Therapieschema auf ein PRN-Schema nach 12 Monaten genau denselben Verlauf zeigte, wie ein durchgehendes PRN-Schema. Die Unterschiede zwischen monatlicher Applikation und OCT-basiertem PRN-Schema waren in einer Wirkstoff-übergreifenden Analyse der IVAN-Studie am niedrigsten, in der jeweils 3 Injektionen nach Erfüllen der Wiederbehandlungskriterien erfolgten. Diese Wiederbehandlungsstrategie vereinbart somit eine besonders gute Wirksamkeit mit

einem sehr geringen Risiko der Überbehandlung, das individuell durch die Berücksichtigung der Läsionsaktivität im klinischen Behandlungsverlauf verringert wird und klinisch übertragbar ist (Abb. 3). Neben einer neuen sub- oder intraretinalen Blutung und einem Visusabfall dienen besonders folgende SD-OCT-Befunde als wichtige Wiederbehandlungskriterien (Abb. 3), wie sie in der letzten AMD-Stellungnahme der Verbände ausführlich dargestellt wurden (7, 8):

- subretinale Flüssigkeit
- persistierende oder erneute diffuse Netzhautverdickung
- Zunahme intraretinaler zystoider Flüssigkeitsräume
- Zunahme einer Pigmentepithelabhebung

Grundsätzlich besteht bei jeder PRN-Strategie gegenüber einem fixen Behandlungsschema das Risiko einer Unterbehandlung. Deshalb ist die Einhaltung der Kontrolluntersuchungen mit OCT-Diagnostik für diese Vorgehensweise absolut zentral. Die Kontrollen sollten jeweils 4 Wochen nach der letzten Therapie beginnen. Dieses Konzept der Wieder-Behandlung bei der Anti-VEGF-Therapie der exsudativen AMD erfordert zumindest für die ersten sechs Monate nach der jeweils letzten Injektion eine monatliche Kontrolle zur Analyse des Verlaufs der morphologischen Situation in der gesamten Makula durch Funduskopie und SD-OCT-Untersuchung. Individuell können bei entsprechendem klinischem Verlauf aber auch während der Wiederbehandlungs- und Kontrollzeit längere Injektionsabstände und Kontrollintervalle sinnvoll sein.

4.2.2 Fachinformation von Ranibizumab

Wie bereits ausführlich in der letzten Stellungnahme erläutert, basiert die visusbezogene Wiederbehandlungsstrategie in der derzeitigen Fachinformation für Ranibizumab (41) auf einem mathematischen Modell. Dieses Modell ist bislang allerdings in keiner Zulassungsstudie oder klinischen Fallserie belegt oder angewendet worden. Zudem gilt wiederum, dass in den Zulassungsstudien, die in der aktuellen Fachinformation zitiert werden, der ETDRS-Visus zur Grundlage der Analyse einer funktionellen Effektivität angewendet wurde. Dieses Verfahren ist differenziert und sehr zeitaufwändig. Es findet im klinischen Alltag kaum Anwendung und die dort erhobenen Visusbestimmungen sind nicht übertragbar oder qualitativ mit dem ETDRS-Visus vergleichbar. Die Übertragung des angegebenen Schemas ist daher weder wissenschaftlich belegt noch in den Alltag übertragbar. Es kann somit nicht die

Grundlage einer zu empfehlenden Wiederbehandlungsstrategie sein. Insbesondere hat es keine Richtlinienkompetenz, an die sich die Augenärzte zwingend halten müssten.

4.2.3 Fachinformation von Aflibercept

Die Fachinformation für die Zulassung von Aflibercept in der Europäischen Gemeinschaft lautet (42):

„Die empfohlene Dosis für Eylea® beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 µl. Die Behandlung mit Eylea® wird initiiert mit drei Injektionen im monatlichen Abstand, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea® kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden; dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.“

Eine gewisse Relativierung der Fachinformation ist schon darin ersichtlich, dass die Fachinformationen in der Schweiz (*„Eylea 2 mg in 50 µl wird über die ersten drei Monate mit einer 4-wöchentlichen Injektion verabreicht. Basierend auf den Resultaten der Sehschärfeprüfung und den morphologischen Untersuchungsergebnissen kann die Behandlung nach den ersten 3 Monaten mit 8-wöchentlichen Injektionen fortgesetzt werden und nach dem ersten Behandlungsjahr eventuell auf alle 12 Wochen ausgedehnt werden. Im Rahmen jeder Behandlung ist eine Kontrolluntersuchung erforderlich. Zusätzliche Kontrollen werden je nach Zustand des Patienten nach Massgabe des behandelnden Arztes empfohlen.“*) (43) und den USA (*„The recommended dose for EYLEA is 2 mg (0.05 mL or 50 microliters) administered by intravitreal injection every 4 weeks (monthly) for the first 12 weeks (3 months), followed by 2 mg (0.05 mL) via intravitreal injection once every 8 weeks (2 months). Although EYLEA may be dosed as frequently as 2 mg every 4 weeks (monthly), additional efficacy was not demonstrated when EYLEA was dosed every 4 weeks compared to every 8 weeks“*) (44) im Detail unterschiedliche Vorgehensweisen empfehlen. Dies zeigt zudem, dass die Interpretation der Datenlage in Bezug auf Behandlungs- und Kontrollintervalle gewisse Spielräume belässt, die sich auch in einer individualisierten Therapiestrategie wiederfinden.

Der beschriebene Vorschlag eines fixen Therapieschemas im ersten Jahr würde zudem für Deutschland einen Wechsel in der bisherigen Behandlungsstrategie bedeuten. Diese beruhte bisher grundlegend auf dem Vorliegen einer dokumentierten Aktivität der Läsion (Prinzip: „Therapie nur wenn notwendig“). Jedes fixe Schema - wie auch das in der erwähnten Fachinformation vorgeschlagene – behandelt aber

auch „trockene“, zur Zeit inaktive Läsionen (Prinzip: „lieber zu früh, als zu spät“). Dadurch wird die Anzahl der verwendeten Injektionen höher sein, als dies bei einem individualisierten Vorgehen im Durchschnitt notwendig ist. Auf Grund der beschriebenen Korrelation zwischen Injektionsanzahl und Endophthalmitisrisiko ist aber eine möglichst geringe Injektionsanzahl zur Risikominimierung für die Patienten anzustreben. Zudem war, wie beschrieben (Abb. 2 a, b) in der CATT-Studie (11) zu beobachten, dass bei einem Wechsel nach einem Jahr von einer Dauertherapie auf ein SD-OCT-PRN-Schema sich der Visusverlauf dem der generellen PRN-Strategie schnell annäherte. Eine Kombination einer Dauertherapie im 1. Jahr und PRN im 2. Jahr hat demnach zumindest in der genannten Studie keine Vorteile. Ferner ist anzumerken, dass die in der Fachinformation beschriebene Wiederbehandlungsstrategie nicht dem VIEW-Studiendesign entspricht und daher weder klar definiert noch in Studien getestet ist.

Für die Einschätzung und den Einsatz von Aflibercept sind daher die bereits oben genannten SD-OCT-basierten Wiederbehandlungskriterien nach der initialen Therapiezyklus ebenfalls sinnvoll, die auch bereits in einer Phase 2 – Studie mit Aflibercept (fixes Schema gegen PRN über 12 Monate) als effektiv getestet wurde (14). Auch bei Aflibercept sind bei einem PRN-Schema nach den initialen 3 Injektionen in monatlichem Abstand Kontrolluntersuchungen in monatlichem Abstand zumindest in den ersten 6 Monaten erforderlich, um bei einer weiterbestehenden oder erneuten Aktivität der Läsion möglichst frühzeitig eine erneute Injektion durchzuführen. Nur so können weitere irreversible Schäden vermieden werden.

4.3. Beendigung oder Abbruch der Behandlung

Zeigt sich 6 Monate nach der letzten Injektion weiterhin klinisch und im SD-OCT eine stabilisierte Netzhautsituation, kann von einer Vernarbung der CNV und einem zunächst als stabil anzusehenden Endstadium ausgegangen werden. Die Kontrollen können dann auf längere Intervalle von zunächst 2 und später noch mehr Monaten ausgedehnt werden. Neu auftretende „Reaktivierungen“ der CNV nach dieser Zeit sind wie Neuerkrankungen mit 3 Injektionen in monatlichem Abstand zu behandeln.

Die Therapie mit Anti-VEGF-Medikamenten ist abubrechen, wenn der behandelnde Arzt die morphologische Situation derart einschätzt, dass ein weiterer positiver Behandlungsverlauf nicht zu erwarten ist (z.B. fibröse Umwandlung der CNV oder RPE-Atrophie). Ferner ist eine Fortsetzung der

Therapie nicht mehr sinnvoll, wenn der Verlust des Sehvermögens auf $< 0,05$ ohne eindeutige Möglichkeit einer Verbesserung (Ausnahme: z.B. frische subretinale Blutung, die den Visusabfall erklärt).

5. Ausblick

Zweifellos stellt die pharmakologische Inhibition von VEGF nur den ersten Schritt in die neue Ära der Anti-Angiogenese als therapeutisches Wirkprinzip zur Behandlung der neovaskulären AMD dar. Ferner werden mit den beschriebenen Medikamenten immer neue studienbelegte Erfahrungen gesammelt, die die beschriebene Vorgehensweise erneut modifizieren werden. Weitere Stellungnahmen zur Therapie der exsudativen AMD werden deshalb zu gegebener Zeit folgen.

Abb. 1: 2-Jahres Visusergebnisse der CATT-Studie: kein sign. Unterschied zwischen den Medikamenten Bevacizumab und Ranibizumab nach 12 oder 24 Monaten; auch kein sign. Unterschied nach 12 Mo zwischen dem PRN und dem monatlichen Arm aber ein sign. Unterschied nach 24 Monaten ($p=0.046$) (12)

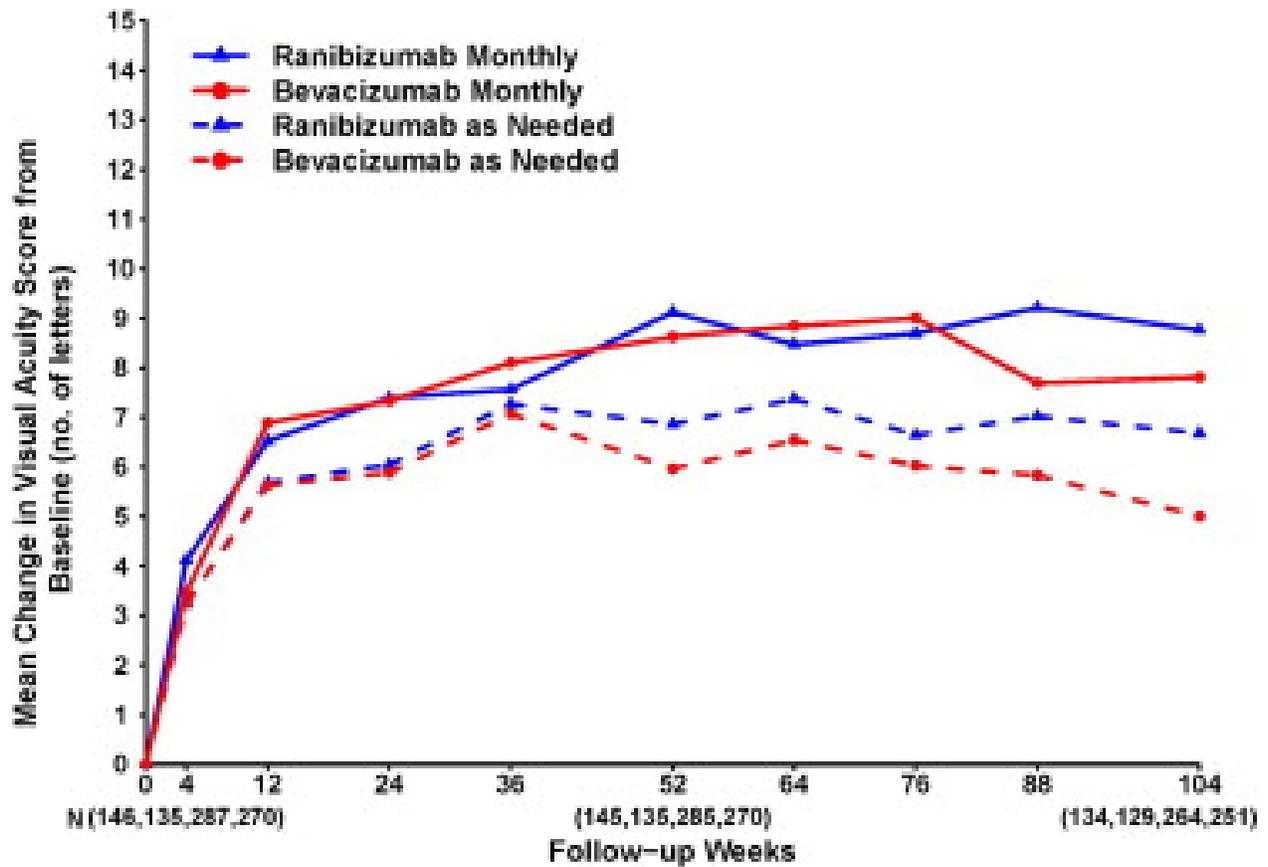
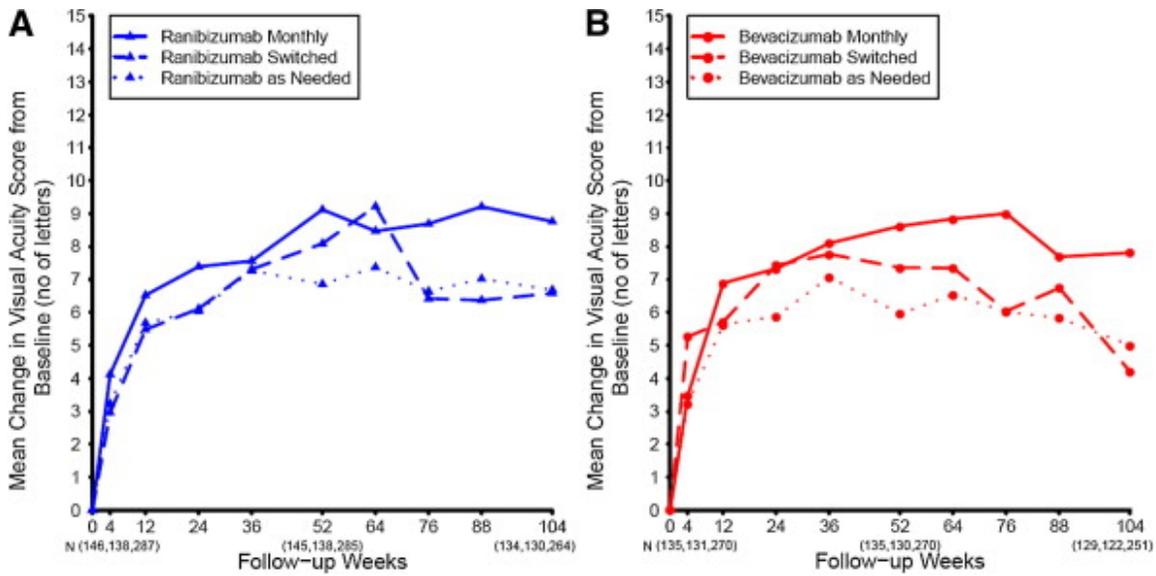


Abb. 2: Bei beiden Medikamenten war bei Patienten, die nach 12-Mo fixer Injektionstherapie (monthly) in ein PRN-Schema wechselten, der Visusverlauf (a) und OCT-Verlauf (b) im 2. Jahr identisch mit dem 24-Monate PRN-Arm(12).

a.)



b.)

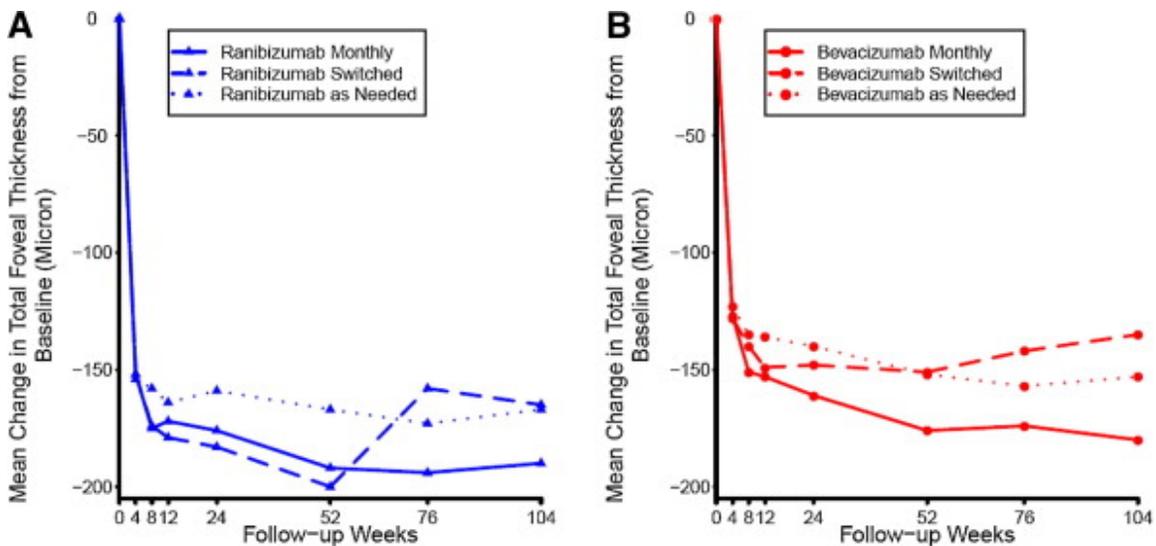
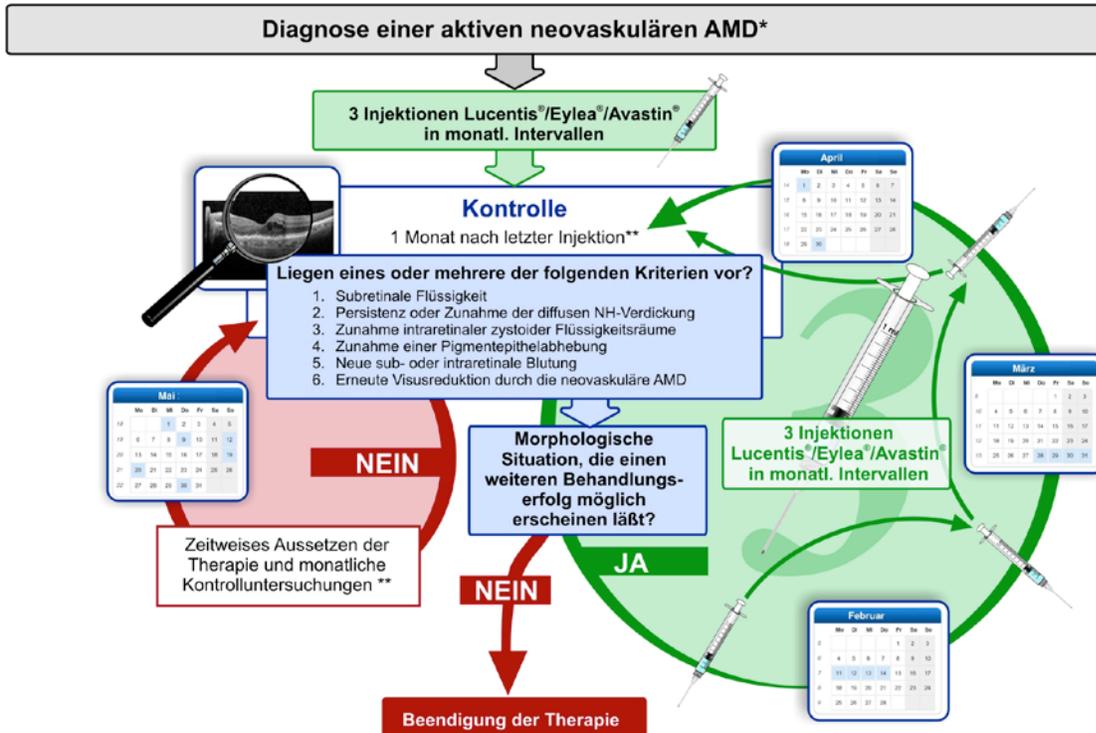


Abb. 3: Empfohlener Behandlungsalgorithmus zur Anti-VEGF-Therapie bei der exsudativen AMD



* Diagnose basiert auf: Funduskopie; Fluoreszein-Angiographie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makula; BCVA; beim Vorliegen einer Läsionsaktivität mit okk. CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression oder jede Art von klassischer CNV kurzfristiger Behandlungsbeginn

** Monatliche Untersuchung in ersten 6 Monaten mit: Funduskopie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makularegion; BCVA; Fluoreszein Angiographie, wenn Funduskopie oder SD-OCT Krankheitsverlauf nicht erklären

Redaktionskomitee: („Financial disclosure“ nach Vorgabe der Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO): Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien, Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten)

D. Pauleikhoff, Münster

Kat. 1: Alcon, Bayer, Genentech, Novartis,

Kat. 2: Allergan, Bayer, Novartis, Pfizer

B. Bertram, Aachen ø

F.G. Holz, Bonn

Kat. 1: Alcon, Bayer, Genentech, GSK, Novartis, Pfizer,

Kat. 2: Acucela, Alcon, Allergan, Bayer, Genentech, Novartis

B. Kirchhof, Köln

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2: Novartis, Pfizer, Bayer

U. Bartz-Schmidt, Tübingen

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2: Novartis, Pfizer, Bayer

N. Bornfeld, Essen

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2: Novartis, Alcon

M. Bresgen, Köln ø

N. Eter, Münster

Kat 1: Novartis, HE,

Kat 2: Novartis, Bayer, Allergan, Sanofi, Pfizer, B&L, Alcon

W. Friedrichs, Stuttgart ø

H. Heimann, Liverpool:

Kat. 1: Allergan, Novartis,

Kat. 2: Novartis

H. Helbig, Regensburg:

Kat. 1: Allergan, Bayer, Novartis,

Kat. 2: MSD, Novartis, Bayer

H. Hörauf, Göttingen

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2 Novartis, Allergan

A. Kampik, München

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2: Novartis

K.D. Lemmen, Düsseldorf

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2: Novartis, Bayer

J.Roider, Kiel

Kat. 1: Novartis, Bayer,

Kat. 2: Novartis, Bayer

F. Ziemssen, Tübingen

Kat. 2: Alcon, Alimera, Allergan, Bayer, Novartis, Pfizer

Literatur

1. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Ophthalmologe 2007;104:628-34.
2. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Klin Monatsbl Augenheilkd 2007;224:559-66.
3. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Ophthalmologe 2009;106:457-64.
4. Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Klin Monatsbl 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 Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Der 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 Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. Klin Monatsbl Augenheilkd 2011;228:138-43.
7. Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e. V. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: therapeutische Strategien Klin Monatsbl Augenheilkd 2012; 229: 541-547
8. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären alterabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Aktuelle Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbades der Augenärzte Deutschlands e.V." - Der Ophthalmologe, 2012; 109: 405-414

9. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, Houranieh A, Feinberg EB. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010;24:1708-15.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, Stahl N, Ingerman A, Vitti R, Berliner AJ, Yang K, Brown DM; CLEAR-IT 2 Investigators. The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. *Ophthalmology*. 2011;118:1098-106.
15. 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.
16. 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
17. 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.

18. 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.
19. Cukras C, Wang YD, Meyerle CB, Forooghian F, Chew EY, Wong WT. Optical coherence tomography-based decision making in exudative age-related macular degeneration: comparison of time- vs spectral-domain devices. *Eye* 2010;24:775-83.
20. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
21. Gerding H LV, Riese J, Hefner L, Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:653-62.
22. Giani A, Cigada M, Choudhry N, et al. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* 2010;150:815-24.
23. Krebs I, Hagen S, Smretschnig E et al. Conversion of Stratus optical coherence tomography (OCT) retinal thickness to Cirrus OCT values in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2009; 95: 1552-1554.
24. 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:E-pub ahead of print.
26. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13.
26. Pierro L, Giatsidis SM, Mantovani E, Gagliardi M. Macular thickness interoperator and intraoperator reproducibility in healthy eyes using 7 optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol* 2010;150:199-204.
27. Querques G, Forte R, Berboucha E, et al. Spectral-domain versus time domain optical coherence tomography before and after ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res* 2011;46:152-9.
28. Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch UE. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147:831-7.

29. Sayanagi K, Sharma S, Yamamoto T, Kaiser PK. Comparison of spectral-domain versus time-domain optical coherence tomography in management of age-related macular degeneration with ranibizumab. *Ophthalmology* 2009;116:947-55.
30. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3432-7.
31. You JY, Chung H, Kim HC. Evaluation of changes in choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration after anti-VEGF therapy using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2012;37:438-45.
32. T. Schneiderbauer, C. Ahlers, G. Stock, I. Golbaz, C. Schütze, S. Sacu, Prof. Dr. U. Schmidt-Erfurth Mikrostrukturelle Veränderungen bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration unter Anti-VEGF-Therapie. *Ophthalmologe.* 2011;108: 38-45
33. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, Loke YK. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLoS One.* 2012;7(8):e42701.
34. Schmucker C, Loke YK, Ehlken C, Agostini HT, Hansen LL, Antes G, Lelgemann M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:308-17.
35. van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JS. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina.* 2011;31:1449-69.
36. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P, Wolf S, Simader C, Tokaji E, Pilz S, Weisberger A; MONT BLANC Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology.* 2012;119:992-1000.
37. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF, Slakter JS, Pilz S, Weisberger A; DENALI Study Group. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. *Ophthalmology.* 2012;119:1001-10.
38. Cho HJ, Kim JW, Lee DW, Cho SW, Kim CG. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye (Lond).* 2012;26:426-33.
39. Lee YA, Yang CH, Yang CM, Ho TC, Lin CP, Huang JS, Chen MS. Photodynamic therapy with

or without intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: two years of follow-up. Am J Ophthalmol. 2012;154:872-880.

40. Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, Lai TY, Pilz S, Ruamviboonsuk P, Tokaji E, Weisberger A, Lim TH. EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. Retina. 2012;32:1453-64.

41. Fachinformation Zulassung für die Europäische Gemeinschaft für Ranibizumab
[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000715/WC500043546pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546pdf).

42. Fachinformation Zulassung für die Europäische Gemeinschaft für Aflibercept.
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human
_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

43. Fachinformation Zulassung für die Schweiz für Aflibercept.
<http://ch.oddb.org/de/gcc/fachinfo/reg/62393>

44. Fachinformation Zulassung für die USA für Aflibercept.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125387lbl.pdf