



**DOG**  
Deutsche Ophthalmologische  
Gesellschaft

Gesellschaft  
für Augenheilkunde

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

**zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie**

**Stand: Dezember 2013**

Die Stellungnahme fasst die derzeitigen Empfehlungen zur Therapie chorioidaler Neovaskularisationen bei Myopie zusammen. Grundlage ist eine Literaturrecherche angelehnt an das „Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien, Version 1.0“<sup>14</sup>. Bei der Diagnostik wird auf die aktuelle Stellungnahme „Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien“ (Ophthalmologe und Klin. Monatsblätter Febr. 2013) verwiesen<sup>10</sup>.

[http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF  
Therapie bei der neovask Therapeut Strategie.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF_Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf)

## **Kernaussagen**

- 1. Die chorioidale Neovaskularisation (CNV) bei Myopie kann zu erheblichem Visusverlust führen. Die initiale Diagnostik und Indikationsstellung zur Behandlung wurde in früheren Stellungnahmen beschrieben<sup>11</sup>.**
- 2. Mittels photodynamischer Therapie (PDT) mit Verteporfin war bei der myopieassoziierten CNV in der Regel nur eine Visusstabilisierung und nur selten eine Visusbesserung zu erreichen<sup>18</sup>.**
- 3. Erste prospektive Fallserien konnten demgegenüber durch intravitreale operative Eingaben von Bevacizumab und Ranibizumab rasche Visusbesserungen und Befundstabilisierungen erreichen<sup>2, 12</sup>.**
- 4. In einer randomisierten, multizentrischen, prospektiven Phase III-Studie (RADIANCE-Studie<sup>1</sup> konnte nun gezeigt werden, dass mit frühzeitig initiiertes Ranibizumab-Therapie im Durchschnitt ein deutlicher Visusgewinn nach 3 Monaten erzielt werden konnte (Ranibizumab +12,3 ETDRS-Buchstaben) während mit alleiniger PDT lediglich +1,4 ETDRS-Buchstaben Verbesserung auftraten. Dieser Visusgewinn konnte in der Ranibizumab-Gruppe bei weiterer Kontrolle und, falls erforderlich, weiterer Therapie auch nach 12 Monaten gehalten werden (+14,1 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus). Auch in der PDT-Gruppe konnte, wenn nach 3 Monaten auf Ranibizumab-Therapie umgestellt wurde, nach 12 Monaten ein Visusgewinn beobachtet werden (+9,3 ETDRS-Buchstaben gegenüber dem Ausgangsvisus).**

5. In der RADIANCE-Studie <sup>1</sup> zeigte sich weiterhin, dass innerhalb der Ranibizumab-Gruppen die Behandlungsgruppe mit einem SD-OCT basierten Wiederbehandlungskriterium weniger Injektionen innerhalb der 12 Monate benötigte (im Mittel 3,5 Injektionen) gegenüber einer auf Visusstabilisierung beruhenden Wiederbehandlungsstrategie (im Mittel 4,6 Injektionen). Beide Gruppen zeigten gleich gute Ergebnisse bezüglich des bestkorrigierten Visus nach 12 Monaten.
6. Aufgrund der im Vergleich zur PDT deutlich besseren Ergebnisse ist die Therapie mit einem VEGF-Inhibitor die Therapie der ersten Wahl. Der bisher einzige für die Indikation „myope CNV“ zugelassene VEGF-Inhibitor ist Ranibizumab. Alternativ stehen andere Anti-VEGF-Medikamente zur Verfügung, die allerdings nur „off-label“ eingesetzt werden können.
7. Nach initialer einmaliger intravitrealer Verabreichung sollte die weitere Läsionsaktivität mittels Visuskontrolle, Fundusskopie und SD-OCT monatlich in den ersten 6 Monaten nach der Injektion und danach je nach Verlauf ggf. in größeren Intervallen kontrolliert werden. Bei persistierender oder erneuter Läsionsaktivität (z.B. neue retinale Blutung oder subretinale Flüssigkeit, diffuse Verdickung der Netzhaut in der SD-OCT-Untersuchung) ist jeweils eine weitere Injektion indiziert.
8. Fällt der Visus unter der beschriebenen Therapie oder durch zusätzliche Komplikationen (z.B. subretinale Blutung, subretinale Fibrose) unter 0,05, so ist eine Fortsetzung der Therapie nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Ggf. sind dann andere operative Verfahren zu erwägen.
9. Kommt es unter der Therapie zu einer Verschlechterung, sollte der Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor erwogen werden.

## **Definition und Epidemiologie**

Hohe Myopie wird üblicherweise definiert als ein Refraktionsfehler von  $-6.0$  Dioptrien (Dpt) sphärischem Äquivalent oder höher. Pathologische Myopie (PM) stellt eine Form der hohen Myopie dar und wurde historisch definiert in klinischen Studien als Augen mit  $\geq -6,0$  Dpt., einer axialen Länger vom  $>26$  mm<sup>1,2,5</sup>, zusammen mit einem variablen Spektrum an charakteristischen Fundusveränderungen inkl. Lacksprüngen, Pigmentveränderungen etc.. Eine einheitliche Definition der pathologischen Myopie existiert allerdings noch nicht.

Myopie und hohe Myopie betreffen ca. 15-40 % der adulten Population mit steigender Prävalenz<sup>25</sup>. Eine rezente systematische Übersicht ergab, dass etwa 5-11 % aller Patienten mit pathologischer Myopie eine CNV entwickeln<sup>7</sup>. Eine myope CNV als visusbedrohende Komplikation tritt in ca. 15 % der Fälle bilateral auf. Die Prävalenz der Myopie, hoher Myopie, pathologischer Myopie und myoper CNV variiert in Abhängigkeit von der Ethnizität, wobei sie bei asiatischen Populationen deutlich höher ist als bei kaukasischen<sup>26</sup>.

Die Prävalenz der myopen CNV liegt in Asien bei ca. 10 %<sup>20</sup>. In Deutschland ist diese vergleichsweise seltener. Dies ergab auch eine Befragung des BVA bei PDT-Anwendern im Jahr 2002 mit ca. 300 bis 350 PDT-Fällen bei myoper CNV pro Jahr in Deutschland.

Früher stand bei extrafovealer Lage die Laserkoagulation therapeutisch im Vordergrund<sup>28</sup>. Diese konnte aber nur selten eingesetzt werden, die Vergrößerung atrophischer Narben nach der Laserbehandlung extrafovealer CNV stellt eine visusbedrohende Langzeitkomplikation auch bei Augen ohne Rezidiv dar<sup>5, 33</sup>. Die Laserbehandlung hatte zudem häufig Rezidive, so dass die PDT einen weiteren Therapiefortschritt darstellte<sup>19, 31</sup>. Bestimmte, möglicherweise genetische Faktoren könnten der Grund dafür zu sein, dass die PDT nicht in allen Fällen einer myopen CNV zu einer Verbesserung führt<sup>27</sup>.

## **I. Therapieverfahren und Studienergebnisse**

### **Photodynamische Therapie mit Verteporfin und deren Kombinationstherapie mit Triamcinolon**

Verteporfin ist in Deutschland unter dem Handelsnamen Visudyne zur Behandlung der subfovealen chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie zugelassen<sup>5</sup> seit durch die VIP – Studie<sup>4</sup> gezeigt werden konnte, dass mit der PDT primär eine Visusstabilisierung zu erreichen ist, während Visusverbesserungen nur selten zu beobachten waren<sup>18</sup>. Dies führte zu einer Medikamentenzulassung der PDT mit Verteporfin für die CNV bei Myopie.

Ein Einsatz von Verteporfin in Kombinationstherapien mit Anti-VEGF-Medikamenten wurde untersucht<sup>6, 24</sup>. Hierbei konnte gezeigt werden, dass durch eine Kombination beider Behandlungsstrategien keine wesentliche und anhaltende Verbesserung der Visusergebnisse erreicht werden kann bzw. dass durch PDT die Prognose einer Bevacizumab-Therapie verschlechtert werden kann<sup>29</sup>. Zum Wirkmechanismus der photodynamischen Therapie sei auf die frühere Stellungnahme der Verbände

hingewiesen <sup>13</sup> [http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF/Therapie\\_bei\\_der\\_neovask\\_Therapeut\\_Strategie.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF/Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf) .

## 2. Therapie mit intravitrealer Eingabe von Anti-VEGF Medikamenten

### a. Bisherige Erfahrungen

Der visusstabilisierende Effekt durch Anti-VEGF-Medikamente auf den klinischen Verlauf einer aktiven CNV bei der pathologischen Myopie wurde in prospektiven <sup>16</sup> und retrospektiven <sup>15</sup> Fallserien und zwei randomisierten kontrollierten Studien an 32 Augen <sup>17</sup> bzw. 55 Patienten <sup>21</sup> beschrieben und in den früheren Stellungnahmen der Fachgesellschaften zusammengefasst <sup>12</sup>. In diesen Studien bestand beim Vergleich von Ranibizumab und Bevacizumab kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Repair-Studie <sup>33, 32</sup> (6-Monatsergebnisse einer multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie) wurden Patienten mit sub- oder juxtafovealer myoper CNV in monatlichen Abständen mit intravitrealen Ranibizumab-Injektionen behandelt: der bestkorrigierte Visus stieg an (Verbesserung um 12,2 Buchstaben (ETDRS Charts)), die Netzhautdicke nahm ab (Verbesserung um 108 µm), der Anteil von Patienten mit zentralem Netzhautödem nahm ab (Rückgang von 92% auf 13%), der Anteil intraretinaler Zysten nahm ab (Rückgang von 57% auf 11%), der Anteil von subretinaler Flüssigkeit ging zurück (von 66% auf 13%). In den meisten Fallserien wird somit über eine Visusstabilisierung bei einer Vielzahl der behandelten Augen berichtet und über eine Visusverbesserung in einem signifikanten Prozentsatz <sup>9, 17, 22-24, 30-31</sup>. In einer Metaanalyse wurden die Visusergebnisse von 14 Fallserien zusammengefasst <sup>8</sup>. Hierbei konnte bei zusammen mehr als 250 behandelten Augen eine signifikante Visusverbesserung beobachtet werden.

Zur Prüfung der therapeutischen Effektivität von Aflibercept bei myoper CNV wurde im asiatischen Raum eine prospektive Phase-III-Studie durchgeführt, deren Ergebnisse aber noch nicht publiziert sind.

### b. Zulassungsstatus der VEGF-Inhibitoren

- **Ranibizumab** (Lucentis®): Die Zulassung für die Indikation „CNV bei pathologischer Myopie“ erfolgte im Juli 2013 in der Dosierung von 0,5 mg pro Injektion.
- **Aflibercept** (Eylea®): Eine Zulassung für die CNV bei pathologischer Myopie liegt noch nicht vor, nur für andere Augenkrankheiten.
- **Bevacizumab** (Avastin®): Bevacizumab ist in Deutschland arzneimittelrechtlich nicht für die intravitreale Anwendung und für keine Augenkrankheit zugelassen <sup>29, 34</sup> .
- **Pegaptanib** (Macugen®): Pegaptanib ist in Deutschland seit 2006 in der Dosierung von 0,3 mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD, aber bisher nicht zur Therapie der myopen CNV zugelassen.

### c. Zulassungsstudie für Ranibizumab

Zulassungsrechtlich relevant wurden die therapeutischen Möglichkeiten einer intravitrealen Ranibizumab-Therapie gegenüber der bisherigen zugelassenen Standardtherapie PDT in der prospektiven RADIANCE-Studie <sup>1</sup> untersucht. Diese Studie wurde konzipiert, um zwei unterschiedliche Behandlungsschemata mit 0,5 mg Ranibizumab als intravitreale Injektion im Vergleich zu einer PDT mit Verteporfin

(vPDT, Photodynamische Therapie mit Visudyne) zu beurteilen. Die 277 Patienten wurden jeweils einem der folgenden Arme zugeteilt:

- Gruppe I (Ranibizumab 0,5mg, Behandlungsschema nach „Stabilitäts“-Kriterien, definiert als keine Veränderung des bestkorrigierten Visus (BCVA) im Vergleich zu den zwei vorherigen monatlichen Kontrollen).
- Gruppe II (Ranibizumab 0,5 mg, Behandlungsschema nach „Krankheitsaktivitäts“-Kriterien, definiert als Visusbeeinträchtigung aufgrund von intra- oder subretinaler Flüssigkeit oder einer aktiven Leckage infolge einer CNV-Läsion, bestimmt mittels OCT und/oder FLA).
- Gruppe III (vPDT –Patienten; diese durften ab dem dritten Monat auch eine Behandlung mit Ranibizumab erhalten).

In den 12 Monaten der Studie erhielten Patienten der Gruppe I im Durchschnitt 4,6 Injektionen (Spannbreite: 1–11) und Patienten der Gruppe II im Durchschnitt 3,5 Injektionen (Spannbreite: 1–12). In Gruppe II, welche das mit dieser Stellungnahme empfohlene Behandlungsschema repräsentiert (siehe Abschnitt 4.2), benötigten über die 12-monatige Studiendauer 50,9% der Patienten 1 bis 2 Injektionen, 34,5% der Patienten 3 bis 5 Injektionen und 14,7% der Patienten 6 bis 12 Injektionen. 62,9% der Gruppe-II-Patienten benötigten in der zweiten Jahreshälfte der Studie keine weiteren Injektionen.

Zusammenfassung weiterer Ergebnisse der RADIANCE Studie <sup>1</sup>:

- Ranibizumab erwies sich innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate gegenüber PDT bzgl. des durchschnittlichen bestkorrigierten Visus überlegen: Gruppe I: +10,5 Buchstaben; Gruppe II: +10,6 Buchstaben; Gruppe III: + 2,2 Buchstaben. Die Verbesserung des Sehvermögens ging mit einer Reduktion der zentralen Netzhautdicke einher (Tab. 1 und Abb. 1).
- Nach 12 Monaten führte Ranibizumab zu einem Visusgewinn von 13,8 Buchstaben in Gruppe I und 14,4 Buchstaben in Gruppe II. Dabei war der bestkorrigierte Visus nach 12 Monaten unabhängig davon, ob als Weiterbehandlungskriterium die Krankheitsaktivität (Gruppe II) oder die Visusstabilisierung (Gruppe I) herangezogen wurden, wobei durchschnittlich weniger Injektionen in Gruppe II (2,5) notwendig waren als in Gruppe I (3,5).
- 12 Monate nach Beginn der Therapie hatte in allen 3 Gruppen der Anteil von Patienten mit Leckage (Gruppe I: 21.0%, Gruppe II: 19.0%, Gruppe III: 29.1%) und intraretinalem Ödem abgenommen (Gruppe I: 2.9%, Gruppe II: 4.3%, Gruppe III: 1.8%).
- Es wurden keine Todesfälle oder Endophthalmitiden beobachtet.
- Das okuläre und nicht-okuläre Sicherheitsprofil stimmte mit dem der Ranibizumab-Therapie bei anderen Indikationen überein.

## II. Therapeutische Empfehlungen

### 1. Indikationsstellung und Verlaufskontrolle

Eine Visusprüfung (bestkorrigiert bei spielender Pupille unter standardisierten Bedingungen) und die klinische Fundusuntersuchung (biomikroskopische Untersuchung des hinteren Augenpols in Mydriasis) sind Basis jeder Therapie der myopen CNV. Die Fluoreszein-Angiographie stellt unverändert den „Goldstandard“

für die Indikationsstellung dar und ist vor der Erstbehandlung schon aus Gründen der eindeutigen Dokumentation der Behandlungsindikation und danach zumindest bei allen Befunden, die mit einfacheren Methoden nicht eindeutig zu beurteilen sind, erforderlich. Zusätzlich ist die Untersuchung mittels Spectral-Domain-OCT für eine spätere Beurteilung der Effektivität der Therapie eine sinnvolle Ergänzung. Sie ist aber als alleinige Untersuchung zur Indikationsstellung nicht ausreichend.

Bei der Verlaufsbeobachtung sollten folgende augenärztliche Befunde erhoben werden:

- Visus (unter standardisierten Bedingungen, bestkorrigiert, bei spielender Pupille)
- Fundusbefund (biomikroskopische Untersuchung des hinteren Augenpols in Mydriasis)
- Spectral-Domain-OCT-Befund (Volumenscan der Makula analog AMD-Stellungnahme<sup>10</sup>).

Diese Untersuchungen zur frühzeitigen Diagnose und Therapie einer erneuten CNV-Aktivität sollten vor jeder Injektion sowie nach der letzten Injektion monatlich zumindest für den Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt werden. Danach können die Kontrollintervalle in Abhängigkeit vom Verlauf verlängert werden.

## 2. Therapeutisches Vorgehen

Aus den Ergebnissen der RADIANCE Studie<sup>1</sup> folgt, dass eine Anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab als Therapie der Wahl bei Vorliegen einer aktiven CNV bei pathologischer Myopie anzusehen ist. Die Therapie sollte (EMA-Behandlungsstrategie) mit 1 Einzelinjektion beginnen und die weitere Läsionsaktivität mittels Visuskontrolle, Fundusskopie und SD-OCT und/ oder Fluoreszenzangiographie monatlich kontrolliert werden. Bei persistierender oder erneuter morphologisch sichtbarer Läsionsaktivität (neue retinale Blutung, Ödem; SD-OCT-Kriterien: subretinale Flüssigkeit, diffuse Verdickung der Netzhaut) bzw. wenn sich funktionelle Hinweise auf eine Krankheitsaktivität erkennen lassen (verminderte Sehschärfe, Metamorphopsie, ist eine weitere Injektion sinnvoll. Während bei vielen Patienten nur ein bis zwei Injektionen im ersten Jahr nötig sind, benötigen einige Patienten aber auch häufigere Behandlungen. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen sollte einen Monat nicht unterschreiten.

Falls andere Gründe es erfordern, können alternativ auch andere Anti-VEGF-Medikamente aus dem „off-label“-Bereich eingesetzt werden.

Fällt der Visus unter der beschriebenen Therapie oder durch zusätzliche Komplikationen (z.B. subretinale Blutung) unter 0,05, so ist eine Fortsetzung der Therapie nur in Ausnahmefällen sinnvoll und alternative operative therapeutische Möglichkeiten sind zu erwägen.

Wenn es unter der Therapie zu einer Verschlechterung kommt, sollte der Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor erwogen werden.

## 3. Therapieende und -abbruch

Ein Therapieende auf Grund einer Vernarbung der CNV kann nach dem zuvor beschriebenen Therapieprinzip nur angenommen werden, wenn nach Absetzen der Therapie die genannten Kriterien der Weiterbehandlung und Krankheitsprogression (Visusverschlechterung, neue Blutungen in Makula, Zunahme des Makulaödems, im

Fluoreszein-Angiogramm Progression oder Reaktivierung der exsudativen Komponente) nicht erneut auftreten<sup>35</sup> (s.o. Verlaufskontrolle).

Ein Therapieabbruch erfolgt trotz fehlender Daten über die notwendige Therapielänge normalerweise, wenn subretinale Fibrosen oder RPE-Atrophien eine weitere Therapie erfolglos erscheinen lassen oder der Visus unter 0,05 absinkt. Im Einzelfall kann allerdings eine Behandlung auch bei einem Visus unter 0,05 indiziert sein, wenn eine frische submakuläre Blutung vorliegt und nach der Resorption der Blutung ein Visus von mehr als 0,05 zu erwarten ist. Ein Therapieabbruch sollte zudem erwogen werden, wenn ein weiterer Visusverlust nicht aufgehalten werden kann und ein günstiger Effekt auf die Lebensqualität des Patienten nicht zu erwarten ist.

#### **4. Durchführung der Therapie; Ergebnisqualität**

Hierzu wird auf die Stellungnahme „Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien“ Stand Dezember 2012

[http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF/Therapie\\_bei\\_der\\_neovask\\_Therapeut\\_Strategie.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF/Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf)

und die „Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI)“ ([www.augeninfo.de/patinfo/0704ivi.pdf](http://www.augeninfo.de/patinfo/0704ivi.pdf)) verwiesen.

**Tab. 1 Resultate in Monat 3 und 12 (RADIANCE)<sup>1</sup>**

	<b>Gruppe I Ranibizumab 0,5 mg „Visus- stabilität“  n=105</b>	<b>Gruppe II Ranibizumab 0,5 mg „Krankheits- aktivität“  n=116</b>	<b>Gruppe III vPDT<sup>b</sup>  n=55</b>
<b>Monat 3</b>			
Durchschnittliche Veränderung der BCVA zwischen Monat 1 und Monat 3 verglichen zum Ausgangswert <sup>a</sup> (Buchstaben)	+10,5	+10,6	+2,2
Anteil der Patienten mit: einer Verbesserung um ≥10 Buchstaben oder einer BCVA von ≥84 Buchstaben	61,9%	65,5%	27,3%
einer Verbesserung um ≥15 Buchstaben oder einer BCVA von ≥84 Buchstaben	38,1%	43,1%	14,5%

## Monat 12

Anzahl von Injektionen bis

Monat 12:	4,6	3,5	N/A
-----------	-----	-----	-----

Durchschnitt	4	2,0	N/A
--------------	---	-----	-----

Median

Durchschnittliche Veränderung der	+12,8	+12,5	N/A
-----------------------------------	-------	-------	-----

BCVA zwischen Monat 1 und

Monat 12 verglichen zum

Ausgangswert (Buchstaben)

Anteil der Patienten mit:

einer Verbesserung um

≥10 Buchstaben oder einer BCVA	69,5%	69,0%	N/A
--------------------------------	-------	-------	-----

von ≥84 Buchstaben

einer Verbesserung um

≥15 Buchstaben oder einer BCVA	53,3%	51,7%	N/A
--------------------------------	-------	-------	-----

von ≥84 Buchstaben

---

<sup>a</sup> p<0,00001 verglichen mit der vPDT-Kontrolle

<sup>b</sup> Vergleichskontrolle bis Monat 3. Patienten, welche der vPDT Gruppe zugeteilt worden waren, durften ab dem dritten Monat eine Behandlung mit Ranibizumab erhalten (in Gruppe III erhielten 38 Patienten ab Monat 3 Ranibizumab)

**Abb. 1 Durchschnittliche Veränderung der BCVA vom Ausgangswert im Zeitverlauf bis Monat 12 (RADIANCE) <sup>1</sup>**

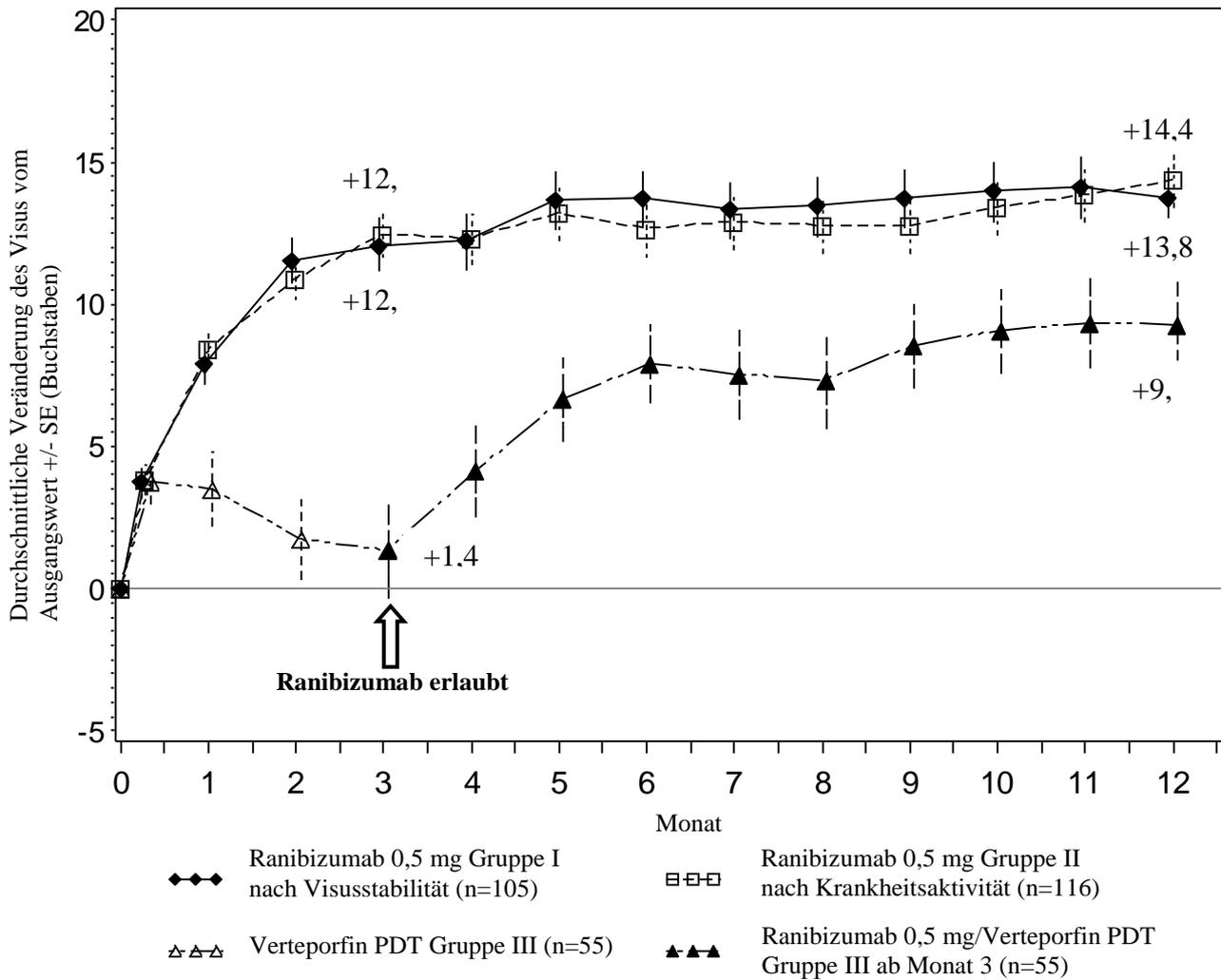
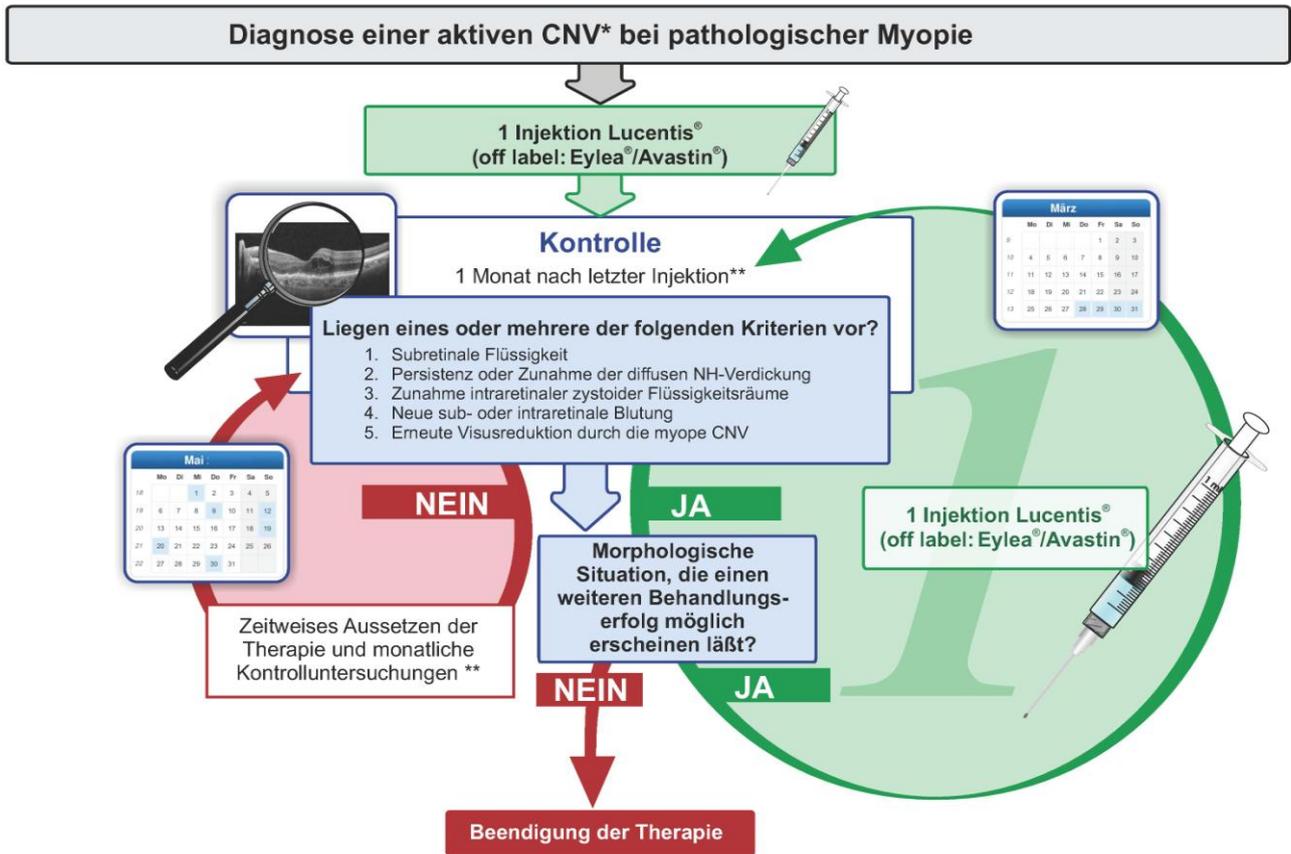


Abb. 2: Therapie-SCHEMA



\* Diagnose basiert auf: Funduskopie; Fluoreszein-Angiographie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makula; BCVA; beim Vorliegen einer Läsionsaktivität.

\*\* 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:**

Professor Dr. med. Daniel Pauleikhoff

Kategorie 1: Alcon, Bayer, Pfizer

Kategorie 2: Novartis, Pfizer

Professor Dr. med. Bernd Bertram

Kategorie 1: -

Kategorie 2: -

Dr. med. Daniela Claessens

Kategorie 1: -

Kategorie 2: -

Interessenkonflikte sind nach folgendem Schema dargestellt:

Kategorie 1: Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien

Kategorie 2: Beratung, Honorare, Reisekosten

## Literatur:

1. RADIANCE ,Wolf S., Balciuniene V.J., Laganovska G. et al,available online 8 December (2013) RADIANCE Study Group [RADIANCE: A Randomized Controlled Study of Ranibizumab in Patients with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia](#),Original Research Article,**In Press, Corrected Proof**
2. Baba, T., Kubota-Taniai, M., Kitahashi, M., et al. (2010) Two-year comparison of photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol 94(7):864-870.
3. Bandello, F. (2013) Twelve-month efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg(RBZ) versus verteporfin photodynamic therapy(vPDT) in the treatment of visual impairment(VI) due to choroidal neovascularization(CNV) secondary to pathologic myopia(PM)  
ARVO abstract,Program # 1247.
4. Bandello, F. Parodi, M.B., Iacono P., Papayannis A. et al. (2013) [Intravitreal bevacizumab for extrafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia](#). Retina. 2013 Mar;33(3):593-7
5. Bressler, N.M., Arnold, J., Benchaboune, M., et al. (2002) Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP report No. 3. Arch Ophthalmol 120(11):1443-1454.
6. Chan, A., Blumenkranz, M.S., Wu, K.H., et al. (2009) Photodynamic therapy with and without adjunctive intravitreal triamcinolone acetone: a retrospective comparative study. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 40(6):561-569.
7. Chang, L., Pan, C.W., Ohno-Matsui, K., et al. (2013) Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. Am J Ophthalmol 155(6):991-999 e991.
8. Cohen, S.Y. (2009) Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia. Retina 29(8):1062-1066.
9. Cornut, P.L., Poli, M., Feldman, A., et al. (2010) [Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia: 12-month results]. J Fr Ophtalmol 33(5):327-333.
10. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, und, R.G., Deutschlands, B.d.A. ( Febr 2013) Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Ophthalmologe und Klin Monatsblätter.
11. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, und, R.G., Deutschlands, B.d.A. (2012) 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
12. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, und, R.G., Deutschlands, B.d.A. (17.08.2011) Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der chorioidalen Neovaskularisation bei Myopie
13. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, R.G.u., Deutschlands, B.d.A. (2009) Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands

- "Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration"
14. Deutsches Cochrane-Zentrum, A.d.W.M.F.-I.f.M.W., Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2013) Manual Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien. <http://www.cochranede/de/webliographie-litsuche>.
  15. Franqueira, N., Cachulo, M.L., Pires, I., et al. (2012) Long-term follow-up of myopic choroidal neovascularization treated with ranibizumab. *Ophthalmologica* 227(1):39-44.
  16. Gharbiya, M., Allievi, F., Conflitti, S., et al. (2010) Intravitreal bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization: the second year of a prospective study. *Clin Ter* 161(3):e87-93.
  17. Gharbiya, M., Giustolisi, R., Allievi, F., et al. (2010) Choroidal neovascularization in pathologic myopia: intravitreal ranibizumab versus bevacizumab--a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 149(3):458-464 e451.
  18. Han, D.P., McAllister, J.T., Weinberg, D.V., et al. (2010) Combined intravitreal anti-VEGF and verteporfin photodynamic therapy for juxtafoveal and extrafoveal choroidal neovascularization as an alternative to laser photocoagulation. *Eye (Lond)* 24(4):713-716.
  19. Hayashi, K., Ohno-Matsui, K., Shimada, N., et al. (2011) Long-term results of photodynamic therapy for choroidal neovascularization in Japanese patients with pathologic myopia. *Am J Ophthalmol* 151(1):137-147 e131.
  20. Hayashi, K., Ohno-Matsui, K., Shimada, N., et al. (2010) Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology* 117(8):1595-1611, 1611 e1591-1594.
  21. Iacono, P., Parodi, M.B., Papayannis, A., et al. (2012) Intravitreal ranibizumab versus bevacizumab for treatment of myopic choroidal neovascularization. *Retina* 32(8):1539-1546.
  22. Konstantinidis, L., Mantel, I., Pournaras, J.A., et al. (2009) Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247(3):311-318.
  23. Lai, T.Y., Chan, W.M., Liu, D.T., et al. (2009) Intravitreal ranibizumab for the primary treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Retina* 29(6):750-756.
  24. Maberley, D. (2009) Photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 116(11):2149-2157 e2141.
  25. Pan, C.W., Boey, P.Y., Cheng, C.Y., et al. (2013) Myopia, axial length, and age-related cataract: the Singapore Malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(7):4498-4502.
  26. Pan, C.W., Cheng, C.Y., Saw, S.M., et al. (2013) Myopia and Age-Related Cataract: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*.
  27. Parmeggiani, F., Costagliola, C., Incorvaia, C., et al. (2011) Pharmacogenetic aspects in therapeutic management of subfoveal choroidal neovascularisation: role of factor XIII-A 185 T-allele. *Curr Drug Targets* 12(2):138-148.
  28. Parodi, M.B., Iacono, P., Papayannis, A., et al. (2010) Laser photocoagulation, photodynamic therapy, and intravitreal bevacizumab for the treatment of juxtafoveal choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Arch Ophthalmol* 128(4):437-442.
  29. Ruiz-Moreno, J.M., Montero, J.A., Gomez-Ulla, F. (2009) Photodynamic therapy may worsen the prognosis of highly myopic choroidal neovascularisation treated by intravitreal bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 93(12):1693-1694.

30. Silva, R.M., Ruiz-Moreno, J.M., Rosa, P., et al. (2010) Intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization: 12-month results. *Retina* 30(3):407-412.
31. Soubrane, G. (2008) Choroidal neovascularization in pathologic myopia: recent developments in diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol* 53(2):121-138.
32. Tufail, A., Patel, P.J., Sivaprasad, S., et al. (2013) Ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: interim analysis of the REPAIR study. *Eye (Lond)* 27(6):786.
33. Virgili, G., Menchini, F. (2005) Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD004765.
34. Voykov, B., Gelisken, F., Inhoffen, W., et al. (2010) Bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: Is there a decline of the treatment efficacy after 2 years? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248(4):543-550.
35. Wang, E., Chen, Y. (2013) Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor for choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina* 33(7):1375-1392.

Die **systematische Literaturrecherche** erfolgte analog dem "Manual\*)  
Systematische Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien, Version 1.0 ©  
2013

\*) Deutsches Cochrane-Zentrum, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften- Institut für Medizinisches Wissensmanagement,  
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. „Manual Systematische  
Literaturrecherche für die Erstellung von Leitlinien“. 1. Auflage 2013. Verfügbar: DCZ:  
<http://www.cochrane.de/de/webliographie-litsuche>; AWMF:  
<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>; ÄZQ:  
<http://www.aezq.de/aezq/publikationen/kooperation>. DOI: 10.6094/UNIFR/2013/2,  
<http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/9020/>.

Diese Literaturrecherche umfasste folgende Schritte:

- Konkretisierung der Fragestellung und der erwarteten Ergebnisse  
Fragestellung: Welche Veröffentlichung liegen zur Therapie der myopen CNV  
vor?  
Erwartete Ergebnisse: Neue Studienergebnisse zur Therapie der myopen CNV
- Auswahl geeigneter Recherchequellen :
  - 1) AWMF <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>:  
Myope CNV:0  
Makuladegeneration: [Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes:  
Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen](#)  
Myopie:0
  - 2) Leitlinien.de (Portal des ÄZQ) [http://www.leitlinien.de/leitlinien-finden/leitlinien-  
finden](http://www.leitlinien.de/leitlinien-finden/leitlinien-<br/>finden)
    - Myope CNV: 0
    - Makuladegeneration: [Typ-2-Diabetes, Prävention und Therapie von  
Netzhautkomplikationen - Nationale Versorgungsleitlinie](#)Sowie- für die vorliegende Fragestellung nicht relevant-: Allergieprävention,  
Diabetes im Kindes- und Jugendalter, Hämangiome im Kindes- und  
Jugendalter, Infektionen des Auges- Mikrobiologische Diagnostik,  
Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter, Multiple Sklerose- Diagnostik  
und Therapie, opportunistische Infektionen bei HIV-infizierten Patienten, Uveitis  
bei juveniler, idiopathischer Arthritis,
    - Myopie:0
  - 3) Arztbibliothek.de <http://www.arztbibliothek.de/>
    - a. Leitlinien
      - Myope CNV: 0
      - Makuladegeneration: 0
      - Myopie: 0
    - b. Leitlinien nach Fachgebiet: s. 2)
    - c. Cochrane reviews: 0

- 4) Guidelines International Network (G-I-N) <http://www.g-i-n.net>  
Choroidal neovascularisation: 0  
Choroidal neovascularization: 0  
Macular degeneration: 1 (bezieht sich auf altersbedingte AMD)
  
- 5) National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://www.guidelines.gov>  
Choroidal neovascularisation: 0  
Choroidal neovascularization: 0  
Macular degeneration: 1 (bezieht sich auf altersbedingte AMD)
  
- 6) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) <http://www.akdae.de>  
Myope CNV: 0  
Makuladegeneration: Beiträge zu Aflibercept (Eylea) bei altersbedingter AMD  
Myopie: 0
  
- 7) National Institute for Health and Care Excellence (NICE)  
<http://guidance.nice.org.uk/CG/Published>
  - 7.1 Choroidal neovascularisation: 0
  - 7.2 Choroidal neovascularization : 0
  - 7.3 Macular degeneration (bezieht sich auf altersbedingte AMD):
    - I) [Radiotherapy for age-related macular degeneration \(IPG49\)](#)
    - II) [Limited macular translocation for wet age-related macular degeneration \(IPG339\)](#)
    - III) [Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration \(IPG58\)](#)
    - IV) [Macular translocation with 360° retinotomy for wet age related macular degeneration \(IPG340\)](#)
    - V) [Epiretinal brachytherapy for wet age related macular degeneration \(IPG415\)](#)
    - VI) [Macular degeneration \(age-related\) - photodynamic therapy \(TA68\)](#)
    - VII) [Macular degeneration \(age-related\) - ranibizumab and pegaptanib \(TA155\)](#)
    - VIII) [Implantation of miniature lens systems for advanced age-related macular degeneration \(IPG272\)](#)
    - IX) [Macular degeneration](#): The summary of the in development clinical guideline on Macular degeneration. It links to the key documents, details of NICE staff and external stakeholders involved in developing NICE guidance. Status "in progress"

- X) [Intravitreal injection for age related macular degeneration](#): The summary of the not in remit interventional procedure on Intravitreal injection for age related macular degeneration. It links to the not in remit guidance and key documents. Status “not in remit” = Übersicht über Themen, die (Stand 2007) nicht zum Aufgabengebiet des NICE gehörten.

#### 7.4 Myopia:

“[Choroidal neovascularisation \(pathological myopia\) - ranibizumab \[ID555\]](#):

dieses Thema wird aktuell bearbeitet (Status 1-07-13 “in progress”):

The summary of the in development technology appraisal on Choroidal neovascularisation (pathological myopia) - ranibizumab [ID555]. It links to the key documents, details of NICE staff and external stakeholders involved in developing NICE guidance.”

- I) [Macular degeneration \(age-related\) - photodynamic therapy \(TA68\)](#):

(bezieht sich auf altersbedingte AMD): The summary of the published technology appraisal on Macular degeneration (age-related) - photodynamic therapy. It links to the published guidance and key documents.

- Festlegung des Suchvokabulars und Entwicklung der Strategie in deutsch bzw. englisch: Myopie, myope Makuladegeneration, Pegaptanib (Macugen), Avastin, Ranibizumab (Lucentis), Triamcinolon, Aflibercept (Eylea),
- Durchführung der Suche in den ausgewählten Quellen :  
Cochrane Library; Suche nach Meta Analysen, Systematischen Reviews und HTA Reports
  - a) Choroidal neovascularisation:  
[Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia](#), Gianni Virgili and Francesca Menchini, 2005<sup>33</sup>

**Nicht** aufgenommen, da Thema *altersbedingte* Makuladegeneration:

[Submacular surgery for choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration](#)

Fabrizio Giansanti , Chiara M Eandi and Gianni Virgili, April 2009 (

---

[Laser photocoagulation for neovascular age-related macular degeneration](#), Gianni Virgili and Alessandro Bini, January 2009

[Macular translocation for neovascular age-related macular degeneration](#)

Chiara M Eandi , Fabrizio Giansanti and Gianni Virgili, July 2009

---

[Laser treatment of drusen to prevent progression to advanced age-related macular degeneration](#)

Maurizio B Parodi , Gianni Virgili and Jennifer R Evans, July 2009

---

[Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration](#)

Richard Wormald , Jennifer R Evans , Liam L Smeeth and Katherine S Henshaw, October 2009

[Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration](#)

Jennifer R Evans , Vasuki Sivagnanavel and Victor Chong, May 2010

- b) Choroidal neovascularization: s.o.
- c) Macular degeneration: 7976 records
- d) Myopic (macular) degeneration:

[Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia](#), Gianni Virgili and Francesca Menchini, January 2009 <sup>33</sup>

- Sichtung der Ergebnisse und Anpassung der Recherchestrategie : zum Stichwort „macular degeneration“ wurden aufgrund zu unspezifischer Formulierung Literaturstellen gefunden , die sich nicht auf myope Makuladegeneration sondern auf Makuladegeneration anderer Genese beziehen
- Erneute Durchführung der Suche mit den Stichworten:  
Myopic Choroidal neovascularis(z)ation, myopic macular degeneration, Pegaptanib (Macugen), Bevacizumab (Avastin), Ranibizumab (Lucentis), Triamcinolon, Aflibercept (Eylea):  
Sichtung der Treffer auf Relevanz und Dubletten und Dokumentation der Recherche
- Erneute Literatursuche in Pubmed mit folgender Suchstrategie:  
((Pegaptanib) OR (Triamcinolon) OR (Verteporfin) OR (Bevacizumab) OR (Ranibizumab) OR Aflibercept) AND (Myopic Neovascularisation)): 149 Treffer

Sowie

((((Pegaptanib) OR (Triamcinolon) OR (Verteporfin) OR (Bevacizumab) OR (Ranibizumab) OR Aflibercept) AND (Myopic Neovascularisation)) AND /Metaanalysis) OR (Review) OR (Guideline))) : 22 Treffer

- Sichtung der Treffer auf Relevanz und Dubletten und Dokumentation der Recherche :

Ergebnis s. Literaturverzeichnis