

Ranibizumab zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration

Sebastian Wolf¹

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Inselspital Bern


Die altersbedingte Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist bei älteren Menschen in der westlichen Welt die häufigste Ursache für einen irreversiblen Verlust der Lesefähigkeit und eine Erblindung im juristischen Sinne. Die AMD wird klinisch in eine atrophische und eine exsudative Form unterteilt. Die Prävalenz beider Formen zusammen wird für die Altersgruppe der 65- bis 74jährigen mit ungefähr 5%, für jene der 75- bis 84jährigen mit 10% angegeben. Hauptrisikofaktor für diese Erkrankung sind das Lebensalter, Rauchen und eine genetische Disposition. Obwohl nur etwa 20% aller von der AMD Betroffenen die exsudative Variante aufweisen, leiden 80% der Patienten mit einem schweren Visusverlust an dieser Form. Ein Verlust der zentralen Sehschärfe ist meist die Folge exsudativer Veränderun-

gen und der fibrovaskulären Narbenbildung aufgrund chorioidaler Gefässneubildungen.

Ranibizumab

Wirkmechanismus

Ranibizumab ist das Fragment eines nichtselektiven humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörpers gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A). Es bindet alle Isoformen von VEGF-A (wie VEGF110, VEGF121 und VEGF165) und verhindert die Bindung von VEGF-A an seine Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2. Damit wird die Aktivierung der Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 auf den Endothelzellen unterdrückt, was die Endothelzellproliferation und die Permeabilitätssteigerung verhindert. Beide Wirkmechanismen spielen bei der altersbedingten Makuladegeneration eine wichtige Rolle. Altersbedingte Veränderungen der Bruch-Membran und des retinalen Pigmentepithels führen zu einer VEGF-Aktivierung. Dies löst einerseits eine Proliferation der chorioidalen Gefässe unter der Netzhaut und andererseits eine Erhöhung der Permeabilität der Gefässe aus. Beides führt unbehandelt zur Zerstörung der Makula und damit zum Visusverlust (Abb. 1 .

¹ Sebastian Wolf wurde von den folgenden Firmen für Reisekosten, Beiträge an wissenschaftlichen Kongressen und die Teilnahme an Advisory Boards finanziell unterstützt: Novartis Pharma Schweiz AG, Bern; Pfizer AG, Zürich; Allergan AG, Pfäffikon. Die Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Inselspital Bern hat von den genannten Firmen für die Teilnahme an wissenschaftlichen Studien und die Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen finanzielle Unterstützung erhalten.

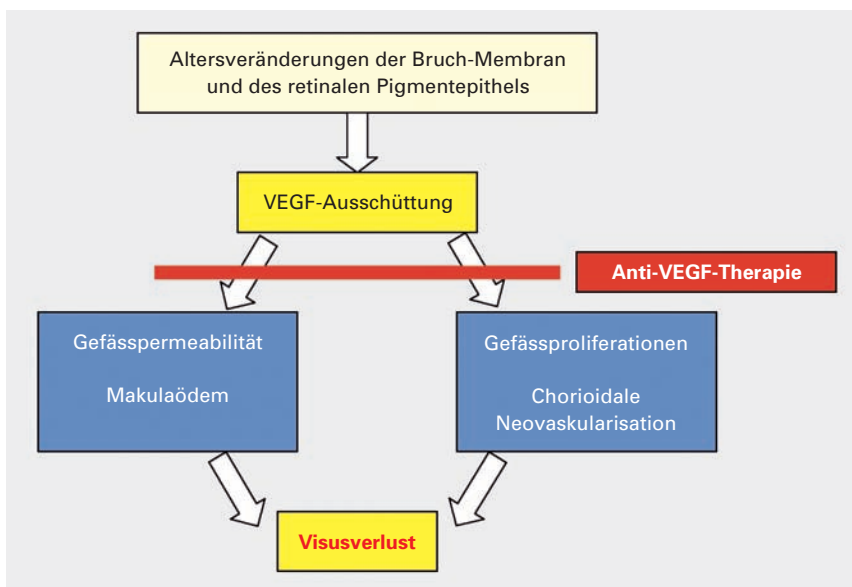


Abbildung 1 Pathophysiologie der AMD und Wirkmechanismus einer Anti-VEGF-Therapie.

Wirkstoff und galenische Form

Ranibizumab (Lucentis[®]) wird mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie aus *Escherichia coli* hergestellt. Es ist als Injektionslösung (10 mg/ml) zur intravitrealen Injektion verfügbar, die zusätzlich L-Histidin, Alpha, alpha-Trehalose-Dihydrat und Polysorbat 20 enthält.

Indikationen

Ranibizumab ist in der Schweiz für die Behandlung der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration zugelassen [1].

Pharmakokinetisches Profil

Nach der intravitrealen Injektion lässt sich Ranibizumab systemisch nachweisen. Ungefähr die Hälfte des injizierten Ranibizumab erreicht innerhalb von zwei Tagen die systemische Zirkulation. Im Serum beträgt die Halbwertszeit wenige Stunden. Die Serumspiegel von Ranibizumab sind generell tief, wobei der maximale Serumspiegel (C_{max}) im allgemeinen unterhalb

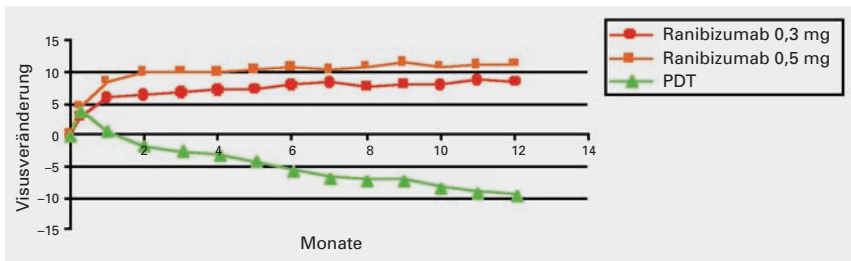


Abbildung 2

Mittlere Visusveränderung in ETDRS-Buchstaben nach der Therapie mit Ranibizumab bzw. nach einer photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin bei Patienten mit vorwiegend klassischer CNV (modifiziert nach Brown et al. [4]).

des Ranibizumabspiegels liegt, der notwendig ist, um die biologische Aktivität von VEGF um 50% zu hemmen. Die Eliminationshalbwertszeit von Ranibizumab aus dem Glaskörper beträgt etwa zehn Tage. Es gibt keine Hinweise auf einen Metabolismus von Ranibizumab im Auge.

Bei einer monatlichen intravitrealen Gabe von 0,5 mg Lucentis® pro Auge beträgt der etwa einen Tag nach der Verabreichung auftretende C_{max} von Ranibizumab zwischen 0,79 und 2,9 ng/ml, der minimale Serumspiegel (C_{min}) liegt zwischen 0,07 und 0,49 ng/ml. Die Ranibizumabkonzentrationen im Serum sind somit etwa 90000mal tiefer als jene im Glaskörper.

Die Pharmakokinetik wird durch Alter, Geschlecht oder die Nierenfunktion nicht signifikant verändert. Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht durchgeführt, jedoch sind bei diesen Patienten keine speziellen Vorkehrungen erforderlich. Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor, weswegen die Anwendung hier nicht empfohlen wird [2, 3].

Applikation und Dosierung

Lucentis® wird – unter aseptischen Bedingungen in einem Operationssaal – als intravitreale Injektion verabreicht. Zu diesem Zweck muss die periokulare Haut desinfiziert, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Lidspekulum verwendet und ein geeignetes Desinfektionsmittel (z.B. Povidoniodid 10%) auf die Augenoberfläche appliziert werden. Nach der lokalen Anästhesie wird mit einer sterilen Kanüle (30 G) bei 3 bis 4 mm Limbusabstand in Richtung Glaskörpermitte eingestochen und eine Dosis von 0,05 ml Ranibizumab langsam injiziert.

Initial sollte Lucentis® monatlich injiziert werden. Die Initialphase dauert in der Regel drei Monate. Anschliessend sind die Injektionen dann zu wiederholen, wenn der Patient einen Sehverlust von mehr als fünf ETDRS-Buchstaben (äquivalent zu einer Snellen-Linie) aufweist. Als zusätzliches Wiederbehandlungskriterium wird das Vorliegen von intra- oder subretinaler Flüssigkeit in der optischen Kohärenztomographie

diskutiert. Das minimale Zeitintervall zwischen zwei Injektionen beträgt einen Monat [2].

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab bei der exsudativen altersbedingten Makuladegeneration wurde in mehreren randomisierten doppelblinden Studien bei über 1300 Patienten untersucht [4, 5, 6]. In allen Studien erhielten die Patienten entweder eine Schein- oder eine intravitreale Ranibizumabinjektion.

In der ANCHOR-Studie wurde bei 423 Patienten mit einer vorwiegend klassischen choroidalen Neovaskularisation (CNV) die Wirksamkeit monatlicher Ranibizumabinjektionen gegenüber einer photodynamischen Therapie mit Verteporfin untersucht [4]. Die MARINA-Studie verglich bei 716 Patienten mit einer minimalen klassischen CNV oder einer okkulten CNV ohne klassische Anteile die Wirksamkeit monatlich verabreichter Ranibizumab- mit Scheininjektionen [5]. In beiden Untersuchungen war der primäre Endpunkt der Anteil an Patienten, deren Visus über die Zeitdauer von zwölf Monaten erhalten blieb (Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben). Bei ungefähr 95% der Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden, blieb die Sehschärfe erhalten, bei 34 bis 40% der Behandelten verbesserte sich der Visus.

Die PIER-Studie untersuchte die Wirksamkeit eines Therapieschemas, bei dem zunächst vier Injektionen im Abstand von einem Monat erfolgten und anschliessend auf ein Applikationsintervall von drei Monaten umgestellt wurde. Der primäre Endpunkt dieser Untersuchung war die durchschnittliche Veränderung des Visus nach zwölf Monaten im Vergleich zum Ausgangsbefund. Initial kam es in der Studie zwar zu einer Verbesserung des Visus, nach zwölf Monaten fiel dieser jedoch wieder auf den Ausgangswert zurück.

Unerwünschte Wirkungen

Im Zusammenhang mit der intravitrealen Injektion wurden folgende unerwünschte Wirkungen beobachtet: Endophthalmitis, rhegmatogene Netzhautablösung, Netzhautlöcher und iatrogen-traumatischer Katarakt. Mit diesen Komplikationen ist bei weniger als 0,1% der Injektionen zu rechnen.

Systemische Nebenwirkungen sind bisher nur bei systemisch applizierten VEGF-Antikörpern bekannt. Dabei handelt es sich insbesondere um Blutdrucksteigerungen und um arterielle thromboembolische Ereignisse wie Myokardinfarkte, ischämische oder hämorrhagische Schlaganfälle. Ob nach einer intravitrealen Therapie mit Ranibizumab ebenfalls systemische unerwünschte Wirkungen zu erwarten sind, ist bei der derzeitigen Datenlage unwahrscheinlich. Allerdings gibt es bislang noch keine Studien mit hohen Patientenzahlen, die eine abschliessende Beurteilung zulassen würden.

Kontraindikationen

Kontraindikationen stellen zum aktuellen Zeitpunkt die Hypersensitivität gegen Ranibizumab oder einen der Hilfsstoffe von Lucentis® sowie Infektionen im oder um das Auge dar.

Angaben zur Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit

Die vorliegenden Daten zur Wirksamkeit von Ranibizumab bei der exsudativen AMD sind überzeugend. Mit Ranibizumab steht erstmals eine Therapie der exsudativen AMD zur Verfügung, mit der bei 30 bis 40% der Patienten die Sehschärfe verbessert und bei praktisch allen Patienten (95%) ein Visusverlust verhindert werden kann. Allerdings stehen bisher nur solide Daten für monatliche Injektionen und eine Behandlungsdauer von 24 Monaten zur Verfügung. Im klinischen Alltag sind jedoch monatliche Injektionen bei allen Patienten mit exsudativer AMD sowohl wegen der hohen Kosten als auch wegen des grossen Aufwandes nicht realistisch. Die Kosten für Lucentis® betragen 1832 Franken pro Injektion. Die Anwendung zu Lasten der Grundversicherung wurde für eine Evaluationsphase (bis zum 31. Dezember 2008) auf qualifizierte Ophthalmologen der A-, B- und C-Zentren/-Kliniken beschränkt.

Zusammenfassende Bewertung

Die altersbedingte Makuladegeneration ist bei Patienten über 50 Jahren die häufigste Ursache für eine Erblindung [7]. Therapeutisch war bei dieser Erkrankung bisher nur eine Verlangsamung des Visusverlustes möglich. Jetzt steht mit intravitreal applizierten Anti-VEGF-Medikamenten eine neue Therapie zur Verfügung, mit der bei fast allen Patienten der Visusverlust gestoppt und bei vielen sogar eine Visusverbesserung erreicht werden kann. Die sehr hohen Kosten einer Lucentis®-Therapie von 10000 bis 20000 Franken pro Jahr haben zu eingehenden Diskussionen geführt, da in der Ophthalmologie keine andere Behandlung mit so hohen Kosten verbunden ist [8]. Ausserdem steht mit Bevacizumab ein weiterer, sehr viel billigerer VEGF-Antikörper zur Verfügung. Bevacizumab ist zwar nicht für die intravitreale Therapie zugelassen, wurde aber vor der Zulassung von Ranibizumab für die Therapie der exsudativen AMD bereits breit im Sinne einer Off-label-Anwendung eingesetzt. Ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Bevacizumab mit jener von Ranibizumab liegt zwar noch nicht vor, Studien, die diese Fragen beantworten sollen, sind aber geplant. Bis die entsprechenden Daten vorliegen, ist Ranibizumab als First-line-Therapie der exsudativen AMD jedoch der Vorzug einzuräumen.

Literatur

- 1 Morant J, Hrsg. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. Basel: Documed; 2007.
- 2 European Medicines Agency. European public assessment report for Lucentis®. Revised version of 14 March 2007. Available from: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lucentis/H-715-en6.pdf.
- 3 Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:859–70.
- 4 Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432–44.
- 5 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419–31.
- 6 Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19:361–72.
- 7 Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 1988;32:375–413.
- 8 Steinbrook R. The price of sight-ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1409–12.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Sebastian Wolf
 Klinik und Poliklinik
 für Augenheilkunde
 Inselspital
 Freiburgstrasse 14
 CH-3010 Bern
sebastian.wolf@insel.ch

Fragen an die Herstellerfirma Novartis Pharma Schweiz AG, Bern

1. Eine Therapie mit Lucentis® mit monatlichen Injektionen scheint im klinischen Alltag nicht realistisch zu sein. Sind Studien geplant, in denen andere Behandlungsintervalle untersucht werden? Welche Kriterien können verwendet werden, um die Behandlungsintervalle individuell zu steuern?

Novartis: Die Studien, die in der Schweiz für die Zulassung eingereicht wurden [4, 5], sahen ausschliesslich monatliche Behandlungsintervalle vor. Basierend auf neueren Daten [9] hat sich die europäische Zulassungsbehörde bereits für eine initiale Phase von drei monatlichen Injektionen entschieden. Anschliessend wird die Sehschärfe des Patienten monatlich kontrolliert und bei einer Verschlechterung eine weitere Injektion gegeben. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen darf einen Monat nicht unterschreiten [10]. Eine entsprechende Anpassung der Schweizer Fachinformation wurde beantragt.

Neben der Sehschärfe kann auch die Netzhautmorphologie zur Festlegung der Behandlungsintervalle herangezogen werden. Eine entsprechende Studie [11], in der die Netzhautdicke als Wiederbehandlungskriterium fungierte, ergab, dass für individuelle Patienten unterschiedliche Behandlungsintervalle zu einem Therapieerfolg

führen. Im Durchschnitt erhielten die Patienten dieser Studie während des ersten Behandlungsjahrs deutlich weniger als zwölf Injektionen. Es wird zurzeit davon ausgegangen, dass im Durchschnitt sieben bis acht Injektionen pro Jahr einen maximalen Therapieerfolg erlauben.

2. Die bisherigen Studien mit Ranibizumab sind zur Untersuchung systemischer Nebenwirkungen nur bedingt aussagekräftig. Sind grössere Studien geplant, die auf die Untersuchung der systemischen Nebenwirkungen ausgerichtet sind?

Novartis: Systemische Nebenwirkungen wurden und werden in allen Studien zu Ranibizumab analysiert. Gesamthaft werden somit Daten von mehr als 6000 mit Ranibizumab behandelten Patienten im Rahmen von kontrollierten Studien zur Verfügung stehen. Zudem wird die Sicherheit von Ranibizumab in der klinischen Routine ständig überwacht. Es sind daher keine grösseren Studien spezifisch zu systemischen Nebenwirkungen geplant.

Aus bisherigen Studien mit monatlichen Injektionen ist ausserdem bekannt, dass nur etwa 1% der Patienten überhaupt Serumspiegel erreichen, die möglicherweise mit VEGF-assoziierten Aktivitäten interferieren könnten. Darüber hinaus hat Ranibizumab eine kurze Halbwertszeit im Serum, so dass es rasch aus der Zirkulation eliminiert wird.

Literatur

- 9 Brown DM, Yue H, Shams N. Ranibizumab (Lucentis®) in neovascular age-related macular degeneration (AMD): subgroup analysis of year 1 PIER efficacy data [abstract]. Available from: www.abstractsonline.com/viewer/viewAbstractPrintFriendly.asp [accessed 20 April 2007].
- 10 Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR). Lucentis®. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Available from: www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lucentis/H-715-de1.pdf [accessed 20 April 2007].

- 11 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.

Korrespondenz:
Novartis Pharma Schweiz AG
Monbijoustrasse 118
CH-3007 Bern
info.bern@novartis.com