

STELLUNGNAHME DER VISION ACADEMY

Die Vision Academy ist eine Partnerschaft zwischen Bayer und Augenärzten, die mit dem Ziel gegründet wurde, wichtigen ungedeckten Bedarf auf dem Gebiet der Netzhauterkrankungen anzusprechen: www.visionacademy.org.

Behandlung subfovealer Blutungen

Hintergrund

Subretinale Blutungen sind eine Manifestation der neovaskulären, altersbedingten Makuladegeneration (nAMD), bei der sich Blut aus dem retinalen oder choroidalen Blutkreislauf zwischen dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und der neurosensorischen Netzhaut ansammelt. Dies verursacht eine schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens, wenn die Fovea beteiligt ist.¹

Zurzeit gibt es keine evidenzbasierten Studien oder robusten Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit subfovealen Blutungen als Folge der nAMD. In den letzten zehn Jahren haben verschiedene Veröffentlichungen positive Ergebnisse unterschiedlicher Behandlungen belegt, unter anderem mit dem intravitrealen anti-vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Anti-VEGF), der pneumatischen Verdrängung (PD), der Vitrektomie, dem intravitrealen oder subretinalen gewebespezifischen Plasminogenaktivator (rTPA) und mit verschiedenen Kombinationen hiervon. Trotz dieser Behandlungen sind sich Spezialisten für Glaskörper- und Netzhauterkrankungen weiterhin uneinig, was die optimale Behandlung von Patienten mit subfovealen Blutungen angeht.

Diese Stellungnahme enthält pragmatische klinische Erwägungen und Expertenempfehlungen zur Definition, Bildgebung und Behandlung der subfovealen Blutung bei nAMD.

Befürwortet von der Vision Academy
im Februar 2018.

Überarbeitet im: Februar 2019



Vollständiger Konsens



Unterschiedliche Ansichten

Stellungnahme

1. Definition

Zurzeit gibt es keine Leitlinien für die Behandlung der subfovealen Blutung basierend auf Größe und Dicke dieser. Subretinale Läsionen werden häufig wie folgt anhand ihrer Größe klassifiziert:

- **Klein** – mindestens 1 Sehnervkopfdurchmesser (DD), aber kleiner als 4 DD¹
- **Mittel** – mindestens 4 DD, aber nicht über die temporalen Gefäßbögen hinausgehend¹
- **Groß** – über die temporalen Gefäßbögen hinausgehend, aber nicht weiter als bis zum Äquator²
- **Massiv** – in mindestens zwei Quadranten über den Äquator hinausgehend^{2,3}

„Dicke“ subfoveale Blutungen, die im Allgemeinen mehr als 500 µm dick sind, werden als Blut unter der Fovea definiert, das bei der Fundusuntersuchung eine deutliche Abhebung der Netzhaut mit Verdeckung des RPE verursacht.^{1,4} Viele Ärzte befürworten die Behandlung extrafovealer oder „dünnere“ subfovealer Blutungen mit Anti-VEGF-Monotherapie.⁵ In mehreren Studien ist jedoch bei größeren oder dickeren subfovealen Blutungen ein schlechtes Visus-Ergebnis belegt.^{3,6} Diese Therapie wird allerdings immer seltener in der klinischen Praxis eingesetzt, weil mittlerweile bessere Behandlungsoptionen in einem frühen Stadium der Blutung zur Verfügung stehen.

2. Bildgebung

Die Farbfundusfotografie, die Fundusautofluoreszenz und die Spektral-Domänen-OCT (optische Kohärenztomografie), unter anderem mit Verwendung der verbesserten Tiefenauflösung, sind wichtige Verfahren für die Lokalisierung der Blutung innerhalb der Netzhautschichten, um zwischen subretinalem und Sub-RPE-Blut unterscheiden und die Größe der Blutung objektiv bestimmen zu können.¹ Während die Fluoreszenzangiografie aufgrund des verdeckenden Effekts des subretinalen Bluts eingeschränkt sein kann, bietet sich die Indocyanin-Grün-Fluoreszenzangiografie (ICGA) möglicherweise als sinnvollere Methode für die Darstellung der Blutung an.¹ Dies gilt besonders für Patientengruppen, in denen die polypoidale choroidale Vaskulopathie (PCV) besonders häufig vorkommt, da das Infrarotlicht, das bei der ICGA eingesetzt wird, eine hohe Penetration durch RPE und Blut hat.¹

Die Vision Academy empfiehlt die multimodale Bildgebung mit OCT, um mehrere prognostische Faktoren für die subfoveale Blutung zu bestimmen, unter anderem die Größe, Dicke und Ursache der Blutung, und so die Behandlungswahl zu unterstützen.^{2,6-8}

3. Behandlung

Basierend auf einer umfangreichen Literaturrecherche spricht die Vision Academy die folgenden Empfehlungen für die Behandlung subfovealer Blutungen bei nAMD aus.

Die Stellungnahmen der Vision Academy dienen dazu, auf ungedeckten Bedarf in der Augenheilkunde aufmerksam zu machen und zur Anregung der Diskussion eine Expertenmeinung abzugeben.

Die Stellungnahmen sind zu finden unter: <https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>

Die Vision Academy wird von Bayer gesponsert. Dieses Dokument gibt die Mehrheitsmeinung der Mitglieder der Vision Academy wieder. Einzelmeinungen können davon abweichen.

Die Mitglieder des Steering Committee der Vision Academy sind: Bora Eldem, Alex Hunyor, Antonia M. Joussea, Adrian Koh, Jean-François Korobelnik, Paolo Lanzetta, Anat Loewenstein, Monica Lövestam-Adrian, Rafael Navarro, Annabelle A. Okada, Ian Pearce, Francisco J. Rodriguez, Sebastian Wolf und David Wong.

Bitte beachten Sie auch immer die lokalen Behandlungsrichtlinien und die relevanten Verschreibungsinformationen.

Die in diesem Dokument dargelegten Ansichten stimmen nicht zwangsläufig mit denen von Bayer überein.

Februar 2018 | G.COM.SM.STH.02.2018.1546 September 2018 | LAT.MKT.09.2018.8633

Literatur

1. Stanescu-Segall D, Balta F, and Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (1): 18–32.
2. Yiu G and Mahmoud TH. Subretinal hemorrhage. *Dev Ophthalmol* 2014; 54: 213–222.
3. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV et al. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1588–1594.
4. Chang W, Garg SJ, Maturi R et al. Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 157 (6): 1250–1257.
5. Steel DHW and Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (8): 1051–1057.
6. Scupola A, Coscas G, Soubrane G et al. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; 213 (2): 97–102.
7. Karagiannis D, Chatziralli I, Kaprinis K et al. Location of submacular hemorrhage as a predictor of visual outcome after intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1829–1833.
8. Lin T-C, Hwang D-K, Lee F-L et al. Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment. *J Chin Med Assoc* 2016; 79 (3): 159–165.
9. Shin K-H, Lee TG, Kim JH et al. The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30 (5): 369–376.
10. Kim KH, Kim JH, Chang YS et al. Clinical outcomes of eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (5): 315–324.
11. Liu EM, Rajagopal R, Smith BT et al. Management of large submacular hemorrhages due to exudative AMD utilizing pars plana vitrectomy, subretinal tissue plasminogen activator, and gas insertion compared with anti-vascular endothelial growth factor alone. *J Vitreoretin Dis* 2017; 1 (1): 34–40.
12. Cho HJ, Koh KM, Kim JH et al. Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015; 35 (2): 205–212.
13. de Silva SR and Bindra MS. Early treatment of acute submacular haemorrhage secondary to wet AMD using intravitreal tissue plasminogen activator, C3F8, and an anti-VEGF agent. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 952–957.
14. González-López JJ, McGowan G, Chapman E et al. Vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator and ranibizumab for submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration: Retrospective case series of 45 consecutive cases. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 929–935.
15. Treumer F, Wienand S, Purtskhanidze K et al. The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of rTPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 (6): 1115–1123.
16. Fassbender JM, Sherman MP, Barr CC et al. Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: Comparison of 3 treatment modalities. *Retina* 2016; 36 (10): 1860–1865.
17. Klettner A, Grotelüschen S, Treumer F et al. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) and aflibercept or ranibizumab coapplied for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (6): 864–869.
18. Klettner A, Puls S, Treumer F et al. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab co-applied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (7): 875–881.
19. Dumitrescu-Dragan A and Elgohary E. Outcome of submacular haemorrhage (SMH) displacement and drainage following injection of intravitreal tissue plasminogen activator (tPA). Available at: http://www.evsr.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan_Mostafa-Elgohary_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf. Accessed February 2018.

 **Vollständiger Konsens**  **Unterschiedliche Ansichten**

Um das Risiko für irreversible Netzhautschäden zu reduzieren, empfiehlt die Vision Academy die sofortige Behandlung mit Anti-VEGF als Erstlinientherapie bei nAMD-bedingter subfovealer Blutung und bei PCV-Patienten, die nicht in der Lage sind, regelmäßige Kontrolltermine wahrzunehmen. Die sorgfältige Kontrolle und kontinuierliche Anti-VEGF-Behandlung sind wichtig, um das Risiko von Durchbruchblutungen und anderer Komplikationen zu verringern. Weitere Untersuchungen sowie groß angelegte randomisierte kontrollierte Studien sind notwendig, um die Auswirkungen der Blutungsdauer auf die klinischen Ergebnisse bei Anti-VEGF-Behandlung umfassend zu bestimmen.



Die meisten Berichte zur Anti-VEGF-Behandlung bei nAMD-bedingter subfovealer Blutung stammen bisher von nicht-randomisierten Vergleichsstudien oder kleinen, retrospektiven, unkontrollierten Fallreihen. Diese berichten von einer positiven Wirkung auf das Sehvermögen bei der alleinigen Behandlung mit Anti-VEGF⁹⁻¹¹ sowie in Kombination mit rTPA, PD und/oder chirurgischen Eingriffen.¹²⁻¹⁵ Signifikante Visus-Verbesserungen bei Patienten mit guten Visus-Ausgangswerten und kurzer Blutungsdauer zeigen, wie wichtig das frühe Einleiten der Anti-VEGF-Behandlung ist.⁹ Jedoch machen es die geringen Patientenzahlen und die Unterschiede bei Ausgangsmerkmalen, Einschlusskriterien und Behandlungsplänen schwierig, die vorhandenen Studien zur Anti-VEGF-Therapie zu vergleichen.

Die Vision Academy empfiehlt den intravitrealen rTPA mit PD für mittlere, große oder dicke subfoveale Blutungen bei Patienten mit schlechten Visus-Ausgangswerten (< 20/200). Diese Entscheidung sollte nach Ermessen des Arztes erfolgen.



Es wurden positive Visus-Ergebnisse mit dem intravitrealen rTPA in Kombination mit PD (sowohl mit als auch ohne Vitrektomie) gegenüber der alleinigen PD bei der Behandlung subretinaler Blutungen nachgewiesen.¹⁶ Während eine Sub-RPE-Blutung in Verbindung mit einer subretinalen Blutung, bei der die Fovea beteiligt ist, eine PD oder Vitrektomie nicht ausschließt, können die Lage und Größe der Sub-RPE-Komponente die Entscheidung, diese Behandlungen durchzuführen, beeinflussen.

Die Vision Academy empfiehlt einen chirurgischen Eingriff nur bei schweren subretinalen Läsionen, die anhand der Dicke und Lage bestimmt werden. In allen anderen Fällen sind eine sofortige Anti-VEGF-Behandlung und sorgfältige Kontrollen zu empfehlen.



Klinische Ergebnisse zeigen, dass die *Pars-plana*-Vitrektomie in Kombination mit subretinalem rTPA und PD bei Patienten mit dicken oder großen Blutungen und schlechten Visus-Ausgangswerten eine effektivere Option als die Anti-VEGF-Monotherapie sein kann.^{4,11} Ohne geeignete prospektive Studien ist es jedoch nicht möglich, Vergleiche zwischen chirurgischen Eingriffen und anderen Behandlungsoptionen anzustellen, da sich die Operationsverfahren zwischen den Veröffentlichungen sehr wahrscheinlich unterscheiden.

Weitere Erwägungen

In einer *In vitro*-Studie wurden die anti-angiogenetischen Aktivitäten von Anti-VEGF-Wirkstoffen bewertet, wenn sie zusammen mit rTPA oder Plasmin verabreicht wurden, einem Enzym, das vom rTPA im Blut freigesetzt wird. Bei der gemeinsamen Anwendung mit Plasmin bei einer Konzentration unterhalb der klinischen Dosis wurde Aflibercept gespalten und seine VEGF-bindende Wirkung reduziert.¹⁷ In einer kleinen retrospektiven Fallreihe mit Patienten mit nAMD-bedingter submakularer Blutung wurde die Hemmung der anti-angiogenetischen Aktivität mit Aflibercept, Ranibizumab oder Bevacizumab *in vitro* nicht beobachtet, wenn die Wirkstoffe in klinischer Dosierung zusammen mit Plasmin^{17,18} oder mit anderen der drei Anti-VEGF-Moleküle verabreicht wurden.¹⁹ Weitere Studien sind erforderlich, um die Wirksamkeit von Aflibercept in Kombination mit rTPA für die Behandlung der subfovealen Blutung zu untersuchen.



Regionale Unterschiede bei der Übernahme der Behandlungskosten können die Behandlungsentscheidungen beeinflussen. Während wirtschaftliche Faktoren häufig eine große Rolle bei der Behandlungswahl spielen, sollte die Entscheidung, eine Operation durchzuführen, primär auf der klinischen Erfahrung und Abwägung der verfügbaren Evidenz beruhen.

Die Stellungnahmen der Vision Academy dienen dazu, auf ungedeckten Bedarf in der Augenheilkunde aufmerksam zu machen und zur Anregung der Diskussion eine Expertenmeinung abzugeben.

Die Stellungnahmen sind zu finden unter: <https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>

Die Vision Academy wird von Bayer gesponsert. Dieses Dokument gibt die Mehrheitsmeinung der Mitglieder der Vision Academy wieder. Einzelmeinungen können davon abweichen.

Die Mitglieder des Steering Committee der Vision Academy sind: Bora Eldem, Alex Hunyor, Antonia M. Joussea, Adrian Koh, Jean-François Korobelnik, Paolo Lanzetta, Anat Loewenstein, Monica Lövestam-Adrian, Rafael Navarro, Annabelle A. Okada, Ian Pearce, Francisco J. Rodriguez, Sebastian Wolf und David Wong.

Bitte beachten Sie auch immer die lokalen Behandlungsrichtlinien und die relevanten Verschreibungsinformationen.

Die in diesem Dokument dargelegten Ansichten stimmen nicht zwangsläufig mit denen von Bayer überein.

Februar 2018 | G.COM.SM.STH.02.2018.1546 September 2018 | LAT.MKT.09.2018.8633