

Persönliche PDF-Datei für P. Imesch, G.-M. Sarra

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Umstellung des Therapieschemas pro re nata (PRN) auf Treat and Extend (T&E) in der intravitrealen Therapie mit Anti-VEGF-Medika- menten in der Praxis oder kleineren Institutionen

DOI 10.1055/s-0042-118184

Klin Monatsbl Augenheilkd 2018; 235: 39–46

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2018 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Umstellung des Therapieschemas pro re nata (PRN) auf Treat and Extend (T&E) in der intravitrealen Therapie mit Anti-VEGF-Medikamenten in der Praxis oder kleineren Institutionen

Switching the Treatment Regime from PRN (pro re nata, as needed) to T&E (Treat and Extend) for Intravitreal Therapy with Anti-VEGF Agents in Private Practice or Small Institutions

Autoren

P. Imesch¹, G.-M. Sarra²

Institute

- 1 Ophthalmologie, Augenzentrum Dr. Imesch, Bern, Schweiz
- 2 Ophthalmologie, Augenpraxis Emme, Burgdorf, Schweiz

Schlüsselwörter

anti-VEGF, Behandlungsregime, PRN, Treat and Extend, Umstellung, Algorithmus

Key words

anti-VEGF, treatment regimen, PRN, treat and extend, switch, algorithm

eingereicht 6.7.2016

akzeptiert 26.9.2016

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-118184>

Online-publiziert 13.12.2016 | Klin Monatsbl Augenheilkd 2018; 235: 39–46 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Dr. Pascal Imesch, MD
Ophthalmologie, Augenzentrum Dr. Imesch
Spitalgasse 26, 3011 Bern, Switzerland
Tel.: +41 31 311 65 65, Fax: +41 31 311 66 65
pascal@imesch.com

ZUSAMMENFASSUNG

Im klinischen Alltag ist das Pro-re-nata-Regime (PRN) weniger gut planbar, bedarf häufigerer Termine und bringt weniger gute klinische Ergebnisse als Treat and Extend (T&E). Aktuelle Literatur spricht für den Nutzen eines Regimewechsels, jedoch fehlt eine praktische Richtlinie. „Best-Practice“-Empfehlungen für die Praxis oder kleinere Institutionen werden hier für alle 3 Phasen angeboten: a) Vorbereitungsphase mit Ändern der Terminorganisation, Schulung von Personal und Patienten, Definieren von Qualitätsparametern, Definieren des Umstellungsschemas (Umstellung für alle zu Termin X oder individuell bei Verschlechterung); b) Umstellungsphase (erhöhter Ressourcenbedarf durch zunächst verkürzte Behandlungsintervalle) und c) Folgephase (Qualitätskontrolle).

ABSTRACT

In everyday practice, intravitreal therapy in an “as needed” regimen (pro re nata, PRN) is less predictable and requires more visits (monitoring and injections taken together) with poorer functional results than with the treat and extend (T&E) regimen. Current literature supports the benefit of a switch. However, practical advice is still missing. This article provides “best practice” recommendations for private practice or smaller institutions for the change from PRN to T&E. The requirements are organisational adjustments, staff training, definition of the scenario triggering the switch (A – functional or anatomical deterioration; B – general switch at a predefined date), counselling of the patients, defining benchmarks for the follow-up of the switch and preparing for higher capacity utilisation during the transition (shorter treatment intervals during the switching phase). Guidance is provided for each phase (a, preparation; b, transition; and c, follow-up).

Einführung

Nach den großen Zulassungsstudien für Ranibizumab [1,2] und Aflibercept [3] bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration (fAMD) mit fixen Dosierungen wurden aufgrund der hohen Behandlungslast Wege gesucht, um den Aufwand für die Betreuung

der Patienten zu senken, ohne die Therapiequalität zu kompromittieren. Zugleich sollte eine „Übertherapie“ bei Patienten, die auch mit längeren Behandlungsintervallen zurechtkämen, vermieden werden.

Zunächst wurden vielfach zwar noch fixe Monitoring-Intervalle, dafür aber befundabhängige Injektionen als „Pro-re-nata“-Schema (im Folgenden mit PRN abgekürzt) eingesetzt [4,5].

► **Tab. 1** Vergleich der Resultate bei 3 Therapieschemata (fix, pro re nata [PRN] sowie Treat and Extend) bei feuchter altersbedingter Makuladegeneration.

fix			PRN	Treat and Extend
monatlich	8-wöchentlich	quartalsweise		
MARINA ANCHOR	VIEW	PIER	CATT [6, 7] PRONTO [8]	Spaide [10] Berg et al. [11]
hohe Visiten- und Injektionslast [1, 2, 4]	reduzierte fixe monatliche Injektions- und Monitoring-Last [3]	unzureichende Behandlung [5]	<ul style="list-style-type: none"> Wiederbehandlung nach Rückkehr der Krankheitsaktivität Verringerung der Injektionszahl, bei jedoch unveränderter monatlicher Monitoring-Last [5–7] Wirksamkeitsverlust bei weniger regelmäßigem Monitoring [9] 	<ul style="list-style-type: none"> Injektion vor erneuter Krankheitsaktivität keine monatlichen Visiten benötigt

Jedoch zeigten kontrollierte Studien wie CATT [6, 7] sowie „Real-Life“-Kohortenstudien, dass die Behandlungsergebnisse beim PRN-Schema, bei welchem erst eine feuchte Makula behandelt wird (also ein „reaktives“ Schema), gegenüber denjenigen der Zulassungsstudien mit fixem Regime abfallen [6–9].

Als 2. Weg wurde daher das Schema „Treat and Extend“ (behandeln und ausdehnen, T&E; in der Literatur auch TREX oder TER) besprochen. Bei diesem proaktiven Vorgehen wird das individuell für den Patienten geeignete Therapieintervall gesucht. Die Monitoring-Intervalle werden den Therapieintervallen angepasst, ggf. also ausgedehnt. Proaktiv bedeutet, dass hier bei jedem Untersuchungstermin eine Therapie vorgenommen wird, mit dem Ziel, möglichst bei trockener Makula zu injizieren und diese trocken zu halten (proaktive Intervention). Dieses Schema erwies sich in mehreren Studien als günstig [10, 11].

Nun stellt sich die Frage, wie in der Arztpraxis oder an kleineren Zentren Patienten unter Anti-VEGF-Therapie vom Behandlungsschema PRN auf T&E umgestellt werden können. Die Autoren geben aufgrund ihrer eigenen Erfahrung mit der Umstellung hierzu „Best-Practice“-Ratschläge. Sie beziehen sich auf folgende Indikationen:

- feuchte altersbedingte Makuladegeneration (fAMD)
- diabetisches Makulaödem (DMÖ)
- Makulaödem infolge retinalen Venenverschlusses (RVV)

Der Wechsel des Therapieschemas ist für beide derzeit zugelassene Anti-VEGF-Therapeutika, Aflibercept und Ranibizumab, geeignet. Die Fachinformation lässt die Anwendung sowohl unter PRN als auch unter T&E zu. Dieser Artikel befasst sich mit Best Practice der Umstellung von PRN auf T&E im Praxis-Setting. Größere Organisationen (Krankenhäuser) unterliegen anderen Bedingungen und werden hier nicht berücksichtigt.

Methoden

Die Behandlungsstrategien

Das Ziel aller Behandlungsstrategien ohne fixe Intervalle besteht darin, die Anzahl der Visiten und der Injektionen bei Erhalt der op-

timalen Wirksamkeit zu reduzieren. ► **Tab. 1** zeigt einen Vergleich von fixer Dosierung, PRN und T&E bei fAMD.

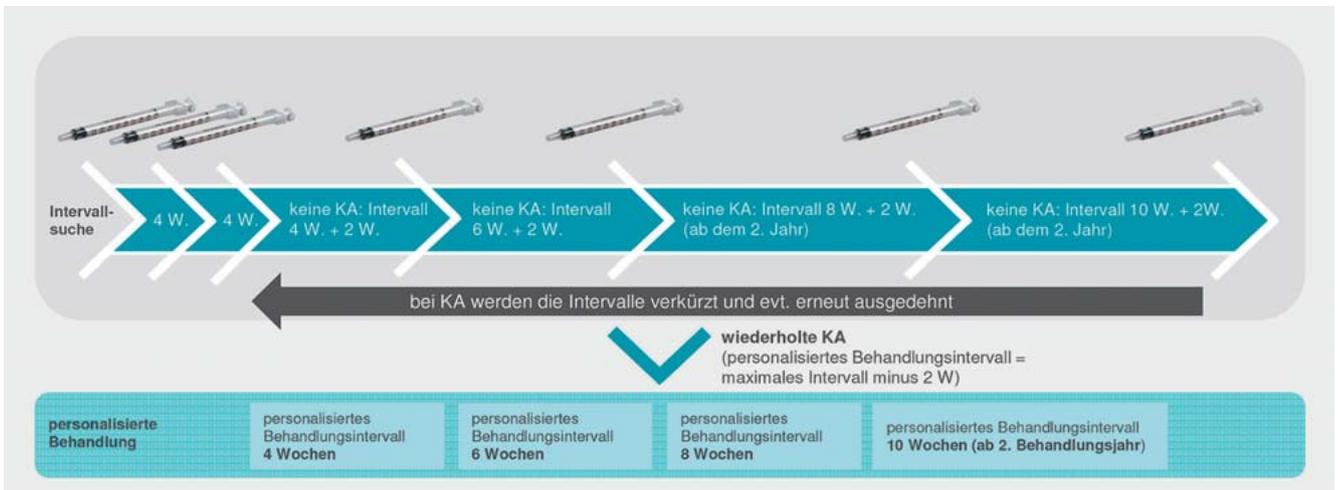
Das Treat-and-Extend-Schema (T&E)

Die Charakteristika des T&E-Schemas (► **Abb. 1**, [11–14]) lauten:

- Monatliche Injektionen, bis der Status der möglichst trockenen Makula erreicht ist. Anschließend Ausdehnung der Intervalle bei Erhalt der trockenen (stabilen) Retina (in den meisten Studien wird die Ausdehnung bei 12 Wochen gedeckelt. Rote Liste D: Bei AMD nicht um mehr als 2 Wochen verlängern, bei DMÖ kann um bis zu 4 Wochen verlängert werden, bei RVV „schrittweise verlängern“, noch keine zuverlässigen Daten (Fachinformation Lucentis®, zu Eylea® keine entsprechenden Angaben).
- Injektionen erfolgen i. d. R. bei trockener Makula.
- Die Ausdehnung der Intervalle soll so lange fortgeführt werden, bis das Auge wieder Krankheitsaktivität aufweist, worauf das Intervall wieder verkürzt wird. Ziel ist es, ein möglichst langes Intervall ohne Krankheitsaktivität zu finden. Dieses Intervall definiert die „stabile Phase“.

Die Guidelines der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft äußern sich wie folgt zu T&E (teilweise wörtliches Zitat) [15]: Das Schema werde vor allem in den USA und in der Schweiz angewandt. Seine Effektivität wurde bisher zwar in keiner Phase-III-Studie belegt, aber prospektive Studien weisen auf eine gute Wirksamkeit hin. So wurde in der LUCAS-Studie eine monatliche Behandlung bis zum Erreichen einer inaktiven Läsion vorgenommen. In diesem Fall erfolgte eine weitere Behandlung, und das Kontroll- und Wiederbehandlungsintervall wurde um 2 Wochen verlängert. Bei weiterer Krankheitsinaktivität wurde erneut behandelt und das Kontrollintervall jeweils um weitere 2 Wochen verlängert.

Zeigte sich hingegen bei einer Kontrolluntersuchung eine neue Läsionsaktivität im SD-OCT oder eine neue retinale Blutung, so erfolgte ebenfalls eine Behandlung, das Kontrollintervall wurde aber um 2 Wochen verkürzt. Die Visusverläufe waren nach 12 Monaten vergleichbar mit den Zulassungs- und PRN-Studien. Durchschnittlich waren im 1. Jahr 8,5 Visiten und Behandlungen erforderlich, gegenüber 12 für die fixe Dosierung der Ranibizumab-Zulassungsstudien.



► **Abb. 1** Das Treat-and-Extend-Schema. W: Wochen; KA: Krankheitsaktivität.

Klinische Wirksamkeit von Treat and Extend

Die Studien zur klinischen Wirksamkeit von T&E sind in ► **Tab. 2** zusammengestellt.

Klinische Erfahrungen der beratenden Ophthalmologen weisen darauf hin, dass das T&E-Schema auf lange Betrachtungsdauer bessere Ergebnisse bringt. Bei PRN sinkt der Visus mittelfristig wieder leicht ab, bei Patienten, welche nach T&E behandelt werden, bleibt der Visus konstant hoch. Dies zeigte auch eine retrospektive Beobachtungsstudie bei 146 Augen (134 Patienten), die von PRN auf T&E umgestellt wurden. In der PRN-Phase waren die Patienten im Schnitt 17 Monate behandelt und wurden umgestellt, wenn in den letzten 3 Monaten eine Reaktivierung der Krankheit dokumentierbar war; die Beobachtungszeit nach Umstellung betrug 12 Monate. In T&E blieb die Krankheit stabiler, mit einer geringeren Streubreite des bestkorrigierten Visus [29].

Ein internationales Konsensus-Panel gab die in ► **Tab. 3** aufgeführten „Best-Practice“-Empfehlungen zum T&E-Algorithmus [30].

Vergleichsstudien

Eine prospektive Phase-III-Vergleichsstudie zwischen der monatlichen Dosierung und dem T&E-Schema zeigte bei 60 fAMD-Patienten über 12 Monate vergleichbare Visus- und anatomische Verbesserungen in beiden Armen (Anstieg des bestkorrigierten Visus im Schnitt um 9,2 bei monatlicher und um 10,5 Buchstaben bei T&E-Dosierung, mit durchschnittlich 13,0 bzw. 10,1 Injektionen und Terminen) [25].

Eine retrospektive Fallserie verglich jeweils 70 Patienten unter PRN- und T&E-Behandlung über 1 Jahr. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war bez. Visusgewinn und anatomischer Verbesserung (zentrale Retinadicke) signifikant zugunsten von T&E, bei mehr Visiten unter PRN (durchschnittlich 11,9 vs. 8,6) und mehr Injektionen unter T&E (8,6 vs. 6,0) [27].

Ein Review von Studien bis 2013 fand 8 Studien über mindestens 12 Monate Dauer zum T&E-Regime sowie 62 Studien zum PRN-Regime und deutet eine Überlegenheit von T&E an (PRN: Ver-

besserung um 5,4 Buchstaben, T&E: um 10,4 Buchstaben) [18, 31].

Bei allen Vorteilen von T&E gibt es immer wieder einzelne Patienten, die lange Pausen der Krankheitsaktivität erleben [7] und für die zu überlegen ist, ob sie mit T&E übertherapiert wären. Jedoch sieht T&E vor, dass die Behandlung nach der 3. bis 5. Injektion mit maximalem Behandlungsintervall gestoppt und erst wieder mit einem nachweisbaren Rückfall aufgenommen wird. Daher erscheint es nicht falsch, ggf. alle Patienten einer Praxis auf T&E umzustellen.

Adaptionen des Schemas aus den Erfahrungen in der Praxis

- **Loading-Phase:** Für Aflibercept sollen gemäß schweizerischem [13] und deutschem Label [14] bei fAMD und DMÖ die ersten 3 Injektionen (in DE bei DMÖ 5 Injektionen) 4-wöchentlich stattfinden; bei retinalem Venenverschluss (RVV) muss eruiert werden, wie viele 4-wöchentliche Injektionen benötigt werden. Einige Anwender führen (off label!) T&E gleich von Anfang an durch (ohne Loading-Phase). Im Idealfall (Netzhaut bereits nach der 2. Injektion trocken) dehnen sie das Injektionsintervall bereits nach der 2. Injektion aus, da hierbei erfahrungsgemäß durch ein weiteres 4-Wochen-Intervall kein Vorteil zu erwarten ist.
- Die Ausdehnungen oder Verkürzungen können auch individuell auf den Patienten angepasst sein z. B. in 1-Wochen-Verlängerungen bei Einäugigkeit oder ängstlichen Patienten.

Umsetzung in die Praxis

One-Stop-Klinik vs. Two-Stop-Klinik

Die Umstellung hängt von der bisherigen Organisationsform der Institution bzw. Praxis ab. In der „One-Stop-Klinik“ erfolgen Monitoring und Behandlung der Patienten am gleichen Tag, in der „Two-Stop-Klinik“ an unterschiedlichen Tagen. In der Regel wird

► **Tab. 2** Die Studien zur klinischen Wirksamkeit von Treat and Extend (T&E), PubMed-Recherche Stand 24.04.2016.

Autoren/Jahr	Dauer (J)	Design	Behandlungsstatus	n Augen	Medikation	BCVA-Gewinn (ETDRS)	# Injektionen
Arnold et al. 2015 [19]	2	observational	naiv	1198	RBZ (AFL, BEV)	5,3	ND
Thorell et al. 2014 [20]	0,5	retrospektiv		73	AFL	0,5	4,5
Berg et al. 2014 (LUCAS) [11]	1	prospektiv	naiv	218	RBZ	8,20	8,00
	1			213	BEV	7,90	8,90
Rayess et al. 2015 [21]	1	retrospektiv	naiv	212	RBZ & BEV	11,60	7,60
	2			121		10,70	5,70
	3			59		13,60	5,80
Abedi et al. 2014 [22]	1	prospektiv	naiv	120	RBZ & BEV	9,50	8,60
	2					8,00	5,60
Toalster et al. 2013 [23]	1	prospektiv	naiv	45	RBZ	7,00	8,00
Shienbaum et al. 2012* [24]	1	retrospektiv	naiv	52		~ 15	7,94
	2			14		~ 15	5,60
Oubraham et al. 2011 [25]	1	retrospektiv	naiv	38	RBZ	10,80	7,80
Gupta et al. 2010* [26]	1	retrospektiv	naiv	92	RBZ	~ 12	8,36
	2					~ 12	7,45
Engelbert et al. 2010 (a) [27]	2	retrospektiv	naiv	18	RBZ & BEV	~ 0	12,00 (c)
	3			9		~ 0	20,00 (c)
Engelbert et al. 2009 (b) [12]	1	retrospektiv	naiv	11	RBZ & BEV	15,00	7,00
	2			10		~ 15	6,00
	3			8		~ 15	7,00
Wykoff et al. (TRES-AMD) 2015 [16]	1	prospektiv Phase III	naiv	40	RBZ	10,2	10,10
Rush et al. 2014 [28]	1	retrospektiv	naiv	123	BEV	10	9,3
Hatz und Prünte 2016 [30]	1	retrospektiv		146	RBZ	4	8,8
Regillo (ATLAS) 2015 [29]	1	Phase IV	naiv	40	AFL	11	8
	2			35			5,9

BCVA: Best corrected visual Acuity, bestkorrigierter Visus. RBZ: Ranibizumab, BEV: Bevacizumab (Off-Label-Use bei fAMD), AFL: Aflibercept. a: Typ-1-CNV (choroidale Neovaskularisation [occulte Form]); b: Typ-3-CNV (choroidale Neovaskularisation [retinale angiomatöse Proliferation]); c: # Injektionen über 2 bzw. über 3 Jahre angegeben. * Ausdehnung max. 12 Wochen oder Injektion überspringen und nach 8 Wochen Monitoring. J = Jahre

am Tag des Monitorings zeitnah ein Behandlungstermin vereinbart.

Der Prozess der Two-Stopp-Klinik entstammt dem PRN-Schema, denn hierbei wird abhängig vom Monitoring entschieden, ob eine Wiederbehandlung (Injektion) notwendig ist oder nicht; sollte eine Wiederbehandlung notwendig sein, führt dies zur Vergabe eines Behandlungstermins zur Injektion.

Die One-Stopp-Klinik eignet sich besonders für die Umstellung auf T&E; da die Anzahl Patienten für das Monitoring i. d. R. auch der Anzahl Patienten für die Injektion entspricht, lässt sich die Anzahl der zu injizierenden Patienten im Voraus planen. In einer Two-Stopp-Klinik lässt sich das T&E-Schema zwar auch anwenden, jedoch ginge hierdurch ein Teil des Vorteils von T&E – die Reduktion der Behandlungslast – verloren.

Unabhängig von One-Stopp- oder Two-Stopp-Klinik ist es bei der Anwendung des T&E-Schemas ratsam, Folgetermine für Monitoring und Injektion immer bereits zum Zeitpunkt der letzten Injektion oder des letzten Monitorings zu vereinbaren.

OP-Kapazität

Da Patienten im T&E-Schema nach jedem Monitoring i. d. R. auch injiziert werden, kann die OP-Kapazität bei T&E sehr genau berechnet werden

Bei der Umstellung von PRN auf T&E ist zu Beginn mit einem erhöhten Bedarf an OP-Kapazität und Therapeutika zu rechnen, weil zunächst das individuelle Behandlungsintervall bestimmt und das Erstintervall bewusst verkürzt wird (siehe Abschnitt: Zeitpunkt der Umstellung und Bestimmung des individuellen Behandlungsintervalls). Dies entspricht dem Grundsatz von T&E, dem Eintreten einer Verschlechterung proaktiv zuvorzukommen.

MPA-Ausbildung und Arbeitsaufteilung

Als Verantwortliche für die Terminvergabe spielt die medizinische Praxisassistentin (MPA) bei der Umstellung eine wichtige Rolle. Sie ist vor der Umstellung in das Konzept von T&E einzuführen und in den Umstellungsprozess mit einzubinden. Die MPA kann auch die Aufklärung der Patienten zur Umstellung übernehmen.

► **Tab. 3** Bedingungen für das Verlängern oder Verkürzen von Intervallen gemäß internationalem Konsensus [30]. IRF = intraretinale Flüssigkeit, SRF = subretinale Flüssigkeit, OCT = optische Kohärenztomografie, PED = Pigmentepithelabhebung.

Intervalle verlängern (gemäß Label)	Intervalle verkürzen
<p>Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine Flüssigkeit oder Stabilisierung (OCT) keine neue Blutung unterstützende Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> keine weitere PED-Abflachung oder keine weitere Visusverbesserung 	<p>geringe Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> neue oder erhöhte Flüssigkeit (IRF oder SRF) keine extrafoveale Blutung
<p>tendenziell geringere Ausdehnung je nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> Indikation (z. B. fAMD) Anti-VEGF-Substanz (z. B. solche mit kürzerer intraokulärer Aktivität) 	<p>gewichtige Verschlechterung:</p> <ul style="list-style-type: none"> viel neue oder erhöhte Flüssigkeit (IRF oder SRF) im Zusammenhang mit: <ul style="list-style-type: none"> Visusverlust mind. 6 Buchstaben große extrafoveale Blutung oder subfoveale Blutung
	<p>geringe Verschlechterung: Verkürzung um 1–2 Wochen</p>
	<p>gewichtige Verschlechterung: Verkürzung auf 4-wöchentlich</p>

Information an MPA, Prozesse im Aufgabenbereich der MPA:

- Wie unterscheidet sich T&E von unserem bisherigen System, warum stellen wir um, und welche Vorteile hat es für den behandelnden Ophthalmologen bzw. den Patienten?
- Die MPA informiert den Patienten (evtl. mit Hilfsmitteln). Wann und wie soll diese Information an den Patienten abgegeben werden?
- Terminvergabe:
 - Nächste Kontrolltermine ergeben sich aus dem letzten Kontrolltermin
 - Wie gelangt die Information (Intervall verlängern, verkürzen oder stabil belassen) an die MPA?
 - Best Practice:* Jeder Patient erhält ein Laufblatt, welches er während der gesamten Konsultation mitträgt. Auf diesem Laufblatt wird u. a. das nächste Injektionsintervall eingetragen. Mit dem Laufblatt kommt der Patient wieder zur MPA zurück, welche den nächsten Termin vereinbart. Weitere Informationen auf dem Laufblatt enthalten eine Einverständniserklärung für die nächste Injektion, den aktuellen Visus sowie die Phase des Patienten im T&E-Schema (loading, extend, maintain, reduce).
 - Wie reagiert die MPA, wenn Termine nicht passen (zu viele Patienten, Ferien, Ausbildung)? Soll sie verlängern oder verkürzen und in welchen Fällen kann sie das eigenmächtig entscheiden?
 - Best Practice:* Sollte nichts anderes vom Arzt vorgegeben sein, hat die MPA einen Spielraum für den nächsten Termin von ± 1 Woche. Der Arzt kann auf dem Laufblatt klar vermerken, falls die exakte Einhaltung des Termins der nächsten Injektion vonnöten ist.
 - Best Practice:* Um die Terminvergabe für die MPA zu vereinfachen, sollten mögliche Monitoring- und Injektionstage mindestens ein halbes Jahr im Voraus bekannt sein.

- Injektionstermine soll die MPA gleich zusammen mit dem nächsten Monitoring-Termin festlegen: gleicher Tag (One-Stopp-Klinik) oder bis max. 4 Tage später (Two-Stopp-Klinik).

Wo möglich, sollten Aufgaben im Rahmen des Monitorings delegiert werden. Der behandelnde Arzt sollte nur noch in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Alle dafür benötigten Informationen (Visus, OCT-Bilder) liegen ihm dafür im Idealfall bereits vor.

Untersuchung und Behandlung Prä- und Postinjektion

Im Prozedere vor und nach der Injektion ergeben sich bei T&E keine Unterschiede zu anderen Schemata. Gegebenenfalls ist der Zuweiser über die Umstellung zu informieren, und Krankengeschichte bzw. Zuweiserbericht sind anzupassen („Injektion aufgrund des individuellen Intervalls...“).

Patienteninformation

Dem Patienten ist (durch die MPA) ein Informationsblatt abzugeben:

- Aufgrund neuer Erkenntnisse behandelt man jetzt, bevor die Krankheit neuen Schaden anrichten kann („proaktive Therapie“).
 - Best Practice:* Bildliche Sprache für die Patienten: „Die Krankheit ist vergleichbar mit Unkraut. Wenn man etwas spritzt, verschwindet das Unkraut. Wird allerdings einige Zeit nichts unternommen, kommt das Unkraut wieder hervor. Das bedeutet, man muss in gewissen regelmäßigen Abständen injizieren.“
- Die Resultate sind mit dieser Art Therapie besser.
- Kontrolltermine finden nur dann statt, wenn auch injiziert wird. Damit sind weniger Arztbesuche notwendig, und es besteht folglich vor dem Termin keine Unsicherheit mehr, ob eine Injektion nötig ist oder nicht.

Zeitpunkt der Umstellung und Bestimmung des individuellen Behandlungsintervalls (Prozessqualität)

Für den Zeitpunkt der 1. T&E-Injektion nach der Umstellung gibt es 2 Ansätze:

- Patienten werden umgestellt, sobald sie in der PRN-Kontrolle Krankheitsaktivität zeigen. Patienten ohne Aktivität werden nicht injiziert und im gewohnten Rhythmus wieder zur Kontrolle einbestellt. Diese Patienten bleiben also noch im PRN-Modus, bis erneute Krankheitsaktivität festgestellt wird. Die Umstellung bei Krankheitsaktivität ermöglicht dem Patienten, sich mit dem neuen Therapieansatz vertraut zu machen und gibt ihm nicht den Eindruck einer unnötigen Injektion.
- Aus organisatorischen Gründen kommt auch die vollständige Umstellung aller Patienten ab einem festgelegten Termin in Betracht. Gegebenenfalls kann hier mehr Aufklärung für den Patienten vonnöten sein.

Patientenindividuelles Erstintervall finden

Das 1. Intervall unter T&E leitet sich aus den letzten Injektionsintervallen unter dem PRN-Regime ab. In der Regel soll das kürzeste PRN-Behandlungsintervall aus den letzten Behandlungen abzüglich 2 Wochen als Startintervall für die 1. T&E-Injektion dienen. Fallabhängig ist es auch ratsam, das 1. T&E-Intervall auf 4 Wochen anzusetzen, wobei dies gleichzeitig das minimale Injektionsintervall darstellt.

Beispiele:

Behandlungsintervall Patient im PRN-Schema (letzte 3 Behandlungen):

- 8 Wochen → 12 Wochen → 8 Wochen
Empfehlung Startintervall T&E: 6 Wochen
- 8 Wochen → 12 Wochen → 12 Wochen
Empfehlung Startintervall T&E: 6 Wochen
- 12 Wochen → 12 Wochen → 12 Wochen
Empfehlung Startintervall T&E: 10 Wochen
- 4 Wochen → 8 Wochen → 12 Wochen
Empfehlung Startintervall T&E: 4 Wochen

Praxisindividuelle Definitionen von T&E

Folgende Definitionen sind von jeder Praxis vor der Umstellung zu definieren. Die Definitionen sind wichtig für eine einheitliche Vorgehensweise bei jedem Patienten und somit für die Vereinfachung der Prozesse in der Praxis.

- Welche Intervallverlängerungen bzw. -verkürzungen sind anzuwenden, um in die stabile Phase zu gelangen?
 - Best Practice: Jeweils 2 Wochen Verkürzung oder Verlängerungen.
- Wie viele Intervallverkürzungen sind nötig, um die Intervalle der stabilen Phase zu definieren?
 - Best Practice 1: Scheitert der Versuch, das Intervall zu verlängern, 2-mal (ggf. auch schon nach einem Mal), wird nicht mehr versucht, das Intervall auszudehnen, und es folgt die stabile Phase.
- Wie werden die Intervalle der stabilen Phase definiert?

- Best Practice 1: Mittelwert aus maximalem Behandlungsintervall ohne Krankheitsaktivität und Behandlungsintervall mit erneuter Krankheitsaktivität.
- Best Practice 2: Das letzte Intervall ohne Krankheitsaktivität bestimmt das Intervall in der stabilen Phase.
- Austritt aus der stabilen Phase (Reevaluation der T&E-Intervalle)
 - Best Practice 1: Wenn der Patient in der stabilen Phase wieder Krankheitsaktivität aufweist (► Tab. 3), soll das Injektionsintervall verkürzt werden. Bei geringer Verschlechterung sollte um 2 Wochen gekürzt werden; bei gewichtiger Verschlechterung soll gar auf 4-wöchentliche Intervalle reduziert werden [30].
 - Best Practice 2: Nach 3–4 Intervallen ohne Krankheitsaktivität mittels stabiler Injektionsintervalle soll erneut versucht werden, die Injektionsintervalle auszudehnen. Indikationsspezifisch ist der Zeitraum ggf. kürzer anzulegen.
- Maximale Ausdehnung
 - Best Practice: Das maximale Intervall soll bei fAMD 12 Wochen nicht überschreiten. Bei DMÖ und RVV können ggf. längere maximale Injektionszyklen gewählt werden.
- Wie ist vorzugehen, wenn beide Augen von der Krankheit betroffen sind?
 - Best Practice 1: Beide Augen haben das gleiche Injektionsintervall oder das doppelt so lange Intervall. Die Termine und die Injektion für beide Augen fallen immer zusammen.
 - Best Practice 2: Die Augen unterscheiden sich im Intervall vom Wiederauftreten der Krankheitsaktivität.
 - Variante 1: Man versucht, die Intervalle gegenseitig anzunähern: a) zugunsten des schwächeren Auges; b) zugunsten des besseren Auges (bez. bestkorrigiertem Visus [BCVA]); c) in Absprache mit dem Patienten.
 - Variante 2: Der Patient kann auch entsprechend den Intervallen des jeweiligen Auges für die Injektion separat einbestellt werden. Dies bedingt jedoch viele Termine und Mehraufwand.

Ergebnis und Qualitätsmanagement

Nutzen einer Umstellung auf T&E für Arzt und Patient

- Weniger Visiten für Patienten. Die Festlegung individuell fixer Intervalle bedeutet für die Patienten eine geringere Anzahl an Visiten. Damit reduziert sich die zeitliche und psychische Belastung des Patienten (Ungewissheit). Dem Arzt bringt eine Reduktion des Aufwands Zeit für andere wertschöpfende Tätigkeiten.
- Unter T&E sind Visiten und Injektionen planbarer. Das ist für Patienten angenehmer. Aber auch für den Arzt ist eine genauere Ressourcenplanung möglich (OP-Kapazität, Personal, Medikamentenbevorratung).
- Nicht zuletzt ändert sich der Therapieansatz mit T&E zur proaktiven Injektion. Die Studienlage zeigt mit diesem Ansatz bessere Visusresultate (BCVA).

Ratsame Maßnahmen zum Qualitätsmanagement

Klinische Wirksamkeit

Welcher Nachweis der klinischen Wirksamkeit von T&E bei den Patienten individuell und für die Patienten der Praxis/Institution im Allgemeinen herangezogen wird, sollte vor der Umstellung festgehalten werden, evtl. im Vergleich zum vorherigen Therapie-schemata PRN. Sinnvolle Parameter sind:

- durchschnittlicher Visusverlauf
- Anteil Patienten mit ≥ 5 Buchstaben Visusverlust (Schema „Loser“)
- Anzahl Injektionen pro Jahr
- durchschnittliches Injektionsintervall

Best Practice: Eingabe der Daten in MEDstatistics (unter www.medstatistics.org; externe Qualitätssicherung). Die Dateneingabe erfolgt über ein effizientes Web-Interface, welches auch einfach mit der praxisinternen Patientennummer und einem elektronischen Patientendossier verknüpft werden kann.

Prozess Qualitätskontrolle

Qualitativ oder quantitativ sind folgende Fragen zu beurteilen:

- Hat sich der Aufwand der Therapie (Patientenmanagement, Monitoring, Injektionen) reduziert?
- Hat sich die Planungsgenauigkeit (OP, Geräte, Bevorratung, sonstige Ressourcen) reduziert?
- Hat sich die Zufriedenheit von Personal und Patient verbessert?

Zusammenfassung

In der Behandlung mit Anti-VEGF-Substanzen sollen bei möglichst hohem Therapieerfolg die Belastung der Patienten und die Auslastung der Institutionen möglichst gering gehalten werden. Das Treat-and-Extend-Schema erscheint hierfür besser geeignet als das Pro-re-nata-Schema. Umgestellt werden sollten Patienten dann, wenn sie in PRN wieder Aktivität zeigen. Alternativ können auch alle Patienten ab einem bestimmten Tag umgestellt werden. Die „One-Stopp“-Terminvergabe ist vorzuziehen. In der Umstellungsphase ist mit einem erhöhten Patientenvolumen für Monitoring und Injektion aufgrund der zunächst verkürzten Termine zu rechnen (2 Wochen kürzer als das kürzeste Intervall der letzten 3 Injektionen). Im Anschluss ist die Planbarkeit erhöht. Im Beitrag werden „Best-Practice“-Empfehlungen für das konkrete Umsetzen ausgesprochen.

Interessenkonflikt

Das Projekt und das Medical Writing wurde von Bayer AG (Schweiz) unterstützt. Der Sponsor nahm keinen Einfluss auf die Inhalte der Arbeit.

Literatur

- [1] Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–1444
- [2] Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G et al. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 623.e1
- [3] Heier JS, Brown DM, Chong V et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119: 2537–2548
- [4] Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1465–1475
- [5] Regillo CD, Brown DM, Abraham P et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239–248
- [6] CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897–1908
- [7] Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF et al. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1751–1761
- [8] Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 43–58.e1
- [9] Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Fleckenstein M. Recent developments in the treatment of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 2014; 124: 1430–1438
- [10] Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 679–680
- [11] Berg K, Pedersen TR, Sandvik L et al. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122: 146–152
- [12] Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. “Treat and extend” dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009; 29: 1424–1431
- [13] Schweizer Fachinformationen Eylea®. Im Internet: www.swissmedicinfo.ch; Stand: April 2016
- [14] Rote Liste. Im Internet: www.rote-liste.de; Stand: August 2016
- [15] Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands – November 2014. Im Internet: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf; Stand: Oktober 2016
- [16] Wykoff C, Croft DE, Brown DM et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration. TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology* 2015; 122: 2514–2522
- [17] Hatz K, Prünte C. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: a comparative 12 month study. *Acta Ophthalmol* 2016; DOI: 10.1111/aos.13031
- [18] Chin-Yee D, Eck T, Folwer S et al. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens

- for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2015; DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306987
- [19] Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D et al. Two-year outcomes of “treat and extend” intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122: 1212–1219
- [20] Thorell MR, Nunes RP, Chen GW et al. Response to aflibercept after frequent re-treatment with bevacizumab or ranibizumab in eyes with neovascular AMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45: 526–533
- [21] Rayess N, Houston SK 3rd, Gupta OP et al. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol* 2015; 159: 3–8.e1
- [22] Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF et al. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration. A treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina* 2014; 34: 1531–1538
- [23] Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration. *Retina* 2013; 33: 1351–1358
- [24] Shienbaum G, Gupta OP, Fecarotta C et al. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen: clinical and economic impact. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 468–473.e1
- [25] Oubraham H, Cohen SY, Samimi S et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011; 31: 26–30
- [26] Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010; 117: 2134–2140
- [27] Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified “treat and extend” dosing regimen of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2010; 30: 1368–1375
- [28] Rush RB, Rush SW, Aragon AV et al. Evaluation of choroidal neovascularization with indocyanine green angiography in neovascular age-related macular degeneration subjects undergoing intravitreal bevacizumab therapy. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 337–344
- [29] Regillo CD. Prospective, multicenter investigation of aflibercept treat and extend therapy for neovascular age-related macular degeneration (ATLAS study) 2 year results. Presented at: American Academy of Ophthalmology. Nov. 14, 2015; Las Vegas
- [30] Hatz K, Prünke C. Changing from a pro re nata treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 1341–1345
- [31] Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R et al. Treat-and-extend regimens with anti-VEGF Agents in retinal diseases. A literature review and consensus recommendations. *Retina* 2015; 35: 1489–1506

