



Der «Tiger im Tank»: Anti-VEGF-Langzeittherapie der neovaskulären AMD mit dem Port-Delivery-System

Lars-Olof Hattenbach^a Armin Wolf^b

^aAugenklinik des Klinikums Ludwigshafen, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland;

^bAugenklinik des Universitätsklinikums Ulm, Ulm, Deutschland

Über das Port-Delivery-System mit Ranibizumab

Das Port-Delivery-System (PDS) mit Ranibizumab ist ein permanentes, nachfüllbares Augenimplantat in der Größe eines Reiskorns, das so konzipiert ist, dass es im Laufe der Zeit kontinuierlich

Ranibizumab in das Auge abgibt. Ranibizumab ist ein Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), das eine entscheidende Rolle bei der Bildung neuer Blutgefäße und Gefäßleckagen spielt.

© 2020 Roche Pharma AG

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Okuläre «Drug Delivery», d.h. das Einbringen von Wirkstoffen in das Innere des Auges, hat von jeher auch das Ziel verfolgt, eine möglichst lange Wirkdauer der verabreichten Medikamente zu ermöglichen. Vorreiter dieser Entwicklung waren das Ganciclovir-Implantat (Vitrasert®) zur Behandlung der CMV-Retinitis sowie der bis zu 3 Jahre wirksame Fluocinolon-Medikamententräger Retisert® zur intravitrealen Steroidtherapie der Uveitis, mit dem erstmals das Problem der Nebenwirkungen einer systemischen Langzeit-Steroidtherapie umgangen werden konnte. Die modernen Nachfolger dieses Therapieansatzes, der Dexamethason-Medikamententräger Ozurdex® und das besonders lang wirksame Fluocinolonacetamid-Stäbchen Iluvien® setzen diesen Ansatz erfolgreich fort, und zwar in Form von Präparaten, die lediglich in das Auge injiziert werden müssen, um dort ihren Wirkstoff kontinuierlich abgeben zu können.

Doch längst nicht jede Substanz ist dazu geeignet, durch die Veränderung ihrer pharmakologischen Zubereitung in einen langanhaltenden Wirkstoff verwandelt zu werden. Dies gilt vor allem für die überaus erfolgreichen und gleichzeitig nebenwirkungsarmen VEGF-Hemmer, die seit nunmehr über 15 Jahren für eine Vielzahl von Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts zur Anwendung kommen, mit entsprechenden Konsequenzen für die Gestaltung therapeutischer Strategien. Vor allem bei chronischen Krankheitsbildern wie der altersbedingten Makuladegeneration oder dem diabetischen Makulaödem und insbesondere in Fällen, in denen langfristig eine intensive Behandlung mit hoher Injektionsfrequenz erforderlich ist, bedeutet dies bisher immer auch eine hohe Behandlungslast für Patienten und Angehörige. «Patientenkarrieren» mit 60, 70 oder mehr Injektionen sind bis heute keine Seltenheit, und der Wunsch nach neuen, länger wirksamen Alternativen entsprechend groß.

Langwirksame VEGF-Hemmer durch Drug-Delivery-Systeme

Die Umsetzung technischer Lösungen, mit denen das pharmakologische Problem der Herstellung langwirksamer Applikationsformen von VEGF-Hemmstoffen umgangen werden könnte, stellte Entwickler lange Zeit vor eine große Herausforderung, für die erst eigene, völlig neue Wege erschlossen werden mussten. Eine für den Einsatz in der klinischen Routine geeignete Lösung wurde jetzt mit dem Port-Delivery-System (PDS, Roche Pharma, Basel) vorgestellt, einem permanenten intraokulären Implantat zur kontinuierlichen Medikamentenabgabe, das operativ über die Pars plana eingesetzt wird und bei Bedarf sogar nachgefüllt («Refill») werden kann (Abb. 1).

Bei dem für das PDS verwendeten Wirkstoff handelt es sich mit Ranibizumab um einen alten Bekannten, allerdings in einer angepassten Formulierung, die es in sich hat: Die Konzentration der Gesamtdosis von 2 mg Ranibizumab in dem 20 Mikroliter fassenden Reservoir des PDS liegt bei 100 mg/ml und damit um ein Vielfaches höher als die bei monatlicher Gabe von Ranibizumab maximal erreichbare Konzentration im Glaskörper (0,79 bis 2,9 ng/ml). Mit diesem «Tiger im Tank» kann das mit 8,4 mm × 2,6 mm nur etwa reiskorngroße PDS mittels passiver Diffusion eine konstante, ununter-

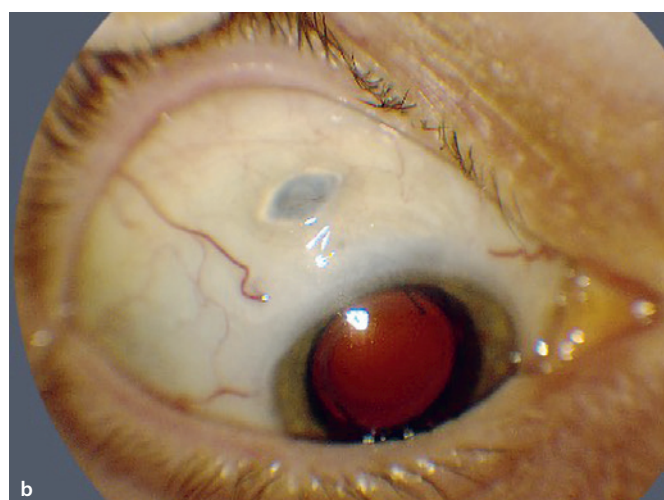
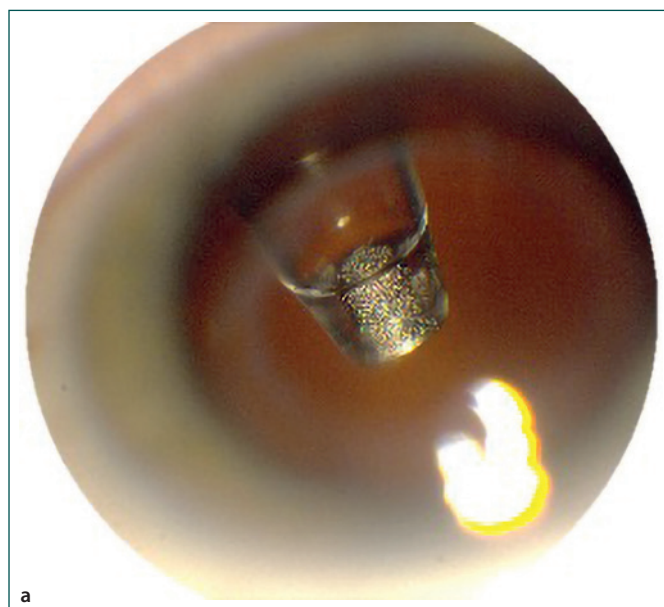


Abb. 1. Port-Delivery-System (PDS) nach Implantation über die Pars plana (a). Das vollständig von Konjunktiva bedeckte Implantat ist nach außen weiterhin zugänglich (b), sodass der Wirkstoff Ranibizumab bei Bedarf nachgefüllt werden kann («Refill»). Daten der Phase-III ARCHWAY-Studie zur Therapie der nAMD zeigen über einen Verlauf von bisher 72 Wochen, dass durch eine PDS-Behandlung mit Refill-Intervallen von 24 Wochen im Vergleich zu monatlichen Ranibizumab-Injektionen sowohl funktionell als auch anatomisch gleichwertige Ergebnisse erzielt werden. © Roche Pharma AG

brochene Wirksamkeit über eine Dauer von 6 Monaten entfalten (Abb. 2).

Erste vielversprechende Erfahrungen zur klinischen Anwendung des PDS lagen bereits aus der LADDER-Studie vor, einer Phase-II-Studie zur Therapie der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD), in der auch wesentlich längere Therapieintervalle von weit mehr als einem Jahr untersucht wurden. Neuere Daten zur Therapie der nAMD mit dem PDS liefert nun die laufende prospektive randomisierte Phase-III ARCHWAY-Studie, in der insgesamt 248 Patienten eine PDS-Behandlung mit Refill-Intervallen von 24 Wochen erhalten, im Vergleich zu 167 Patienten, die mit monat-



Abb. 2. Die Konzentration der Gesamtdosis von 2 mg Ranibizumab in dem 20 Mikroliter fassenden Reservoir des PDS liegt bei 100 mg/ml und damit um ein Vielfaches höher als die bei monatlicher Gabe von Ranibizumab maximal erreichbare Konzentration im Glaskörper. Mit diesem «Tiger im Tank» kann das nur 8,4 mm × 2,6 mm große PDS mittels passiver Diffusion eine konstante, ununterbrochene Wirksamkeit über eine Dauer von 6 Monaten entfalten. © Roche Pharma AG

lichen Ranibizumab-Injektionen behandelt werden. Dabei zeigten sich über einen Verlauf von bisher 72 Wochen für die PDS-Behandlungsgruppe sowohl funktionell als auch anatomisch gleichwertige Ergebnisse. Doch während die mit monatlichem Ranibizumab behandelten Patienten in dieser Zeit im Mittel 19,5 Injektionen erhalten hatten, waren bei den Patienten der PDS-Gruppe einschließlich der initialen Implantation des Medikamententrägers lediglich 3,9 Behandlungen mit Ranibizumab erfolgt. Dabei war für mehr als 90% der PDS-Patienten weder vor dem ersten noch vor dem zweiten «Refill» eine zusätzliche Ranibizumab-Injektion erforderlich. Das Ziel einer deutlichen Reduktion der Injektionshäufigkeit bei gleichzeitig erhaltener Wirksamkeit, die der Kontinuität und dem maximalen Behandlungseffekt eines monatlich verabreichten VEGF-Hemmers entspricht, scheint also in greifbare Nähe gerückt. Trotz dieser äußerst ermutigenden Ergebnisse, die das Konzept der Anti-VEGF «Drug Delivery» zu bestätigen scheinen, dürften in der für einen Verlauf von 96 Wochen angelegten Studie jedoch noch einige klinisch relevante Fragen zu klären sein. So wurden in der PDS-Gruppe insgesamt 4 Endophthalmitiden beobachtet, was 1,6% der Patienten entspricht, während dies in der Injektionsgruppe lediglich in einem Fall (0,6%) auftrat. Da drei der nach PDS-Implantation aufgetretenen Fälle mit einer konjunktivalen Retraction im Implantatbereich assoziiert waren, wird allerdings ein ursächlicher Zusammenhang vermutet, der darauf schließen lässt, dass sich durch geeignete chirurgische Maßnahmen das Endophthalmitis-Risiko reduzieren lässt. Dies gilt auch für die Dislokation des PDS, die in 3 Fällen (1,2%) beobachtet wurde und offenbar mit einer zu großen Inzisionslänge (> 3,7 mm) assoziiert war.

Der Auswahl geeigneter Patienten und der Qualität der chirurgischen Applikation kommt also für die erfolgreiche und sichere Anwendung des PDS offenbar eine besondere Bedeutung zu, und

Tab. 1. Globale VELODROME-Studie zur anti-VEGF-Langzeittherapie der nAMD mit dem PDS: Liste der teilnehmenden Studienzentren in Deutschland

Liste der Studienzentren (in alphabetischer Reihenfolge)

Augenklinik Sulzbach, Knappschaftsklinikum Saar
 Augenklinik des Universitätsklinikums Bonn
 Augenklinik, Städtisches Klinikum Dresden
 Augenzentrum Prof. Koch GmbH, Frankfurt a.M.
 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Augenheilkunde
 Augenklinik des Universitätsklinikums Heidelberg
 Augenklinik des Universitätsklinikums Köln
 Augenklinik des Klinikums Ludwigshafen am Rhein
 Augenklinik des Klinikums der LMU München
 Augenklinik des Universitätsklinikums Münster
 Universitätsklinikum Regensburg, Klinik & Poliklinik für Augenheilkunde
 Augenklinik des Universitätsklinikums Tübingen
 Universitätsklinikum Ulm, Augenklinik und Poliklinik

auch das Management möglicher Komplikationen – drei der vier Endophthalmitis-Patienten erreichten nach entsprechender Behandlung wieder ihren Ausgangsvisus – deutet darauf hin, dass der klinische Einsatz des PDS zumindest initial vor allem eine Domäne von Anwendern mit vitreoretinalchirurgischer Erfahrung oder entsprechend spezialisierten Zentren sein wird.

Fazit und Ausblick

Das PDS bietet erstmals die Option einer lang anhaltenden, kontinuierlichen intraokulären Wirkstoffabgabe für die Langzeit-Therapie mit einem VEGF-Hemmer. Vorliegende Daten zur Therapie der nAMD mit Ranibizumab über einen Zeitraum von fast 1,5 Jahren zeigen, dass die Applikation durch das wiederauffüllbare PDS hinsichtlich der Wirksamkeit mit einer regelmäßigen monatlichen Injektion des Wirkstoffs vergleichbar ist, bei gleichzeitig deutlich geringerer Anzahl erforderlicher Behandlungen. Dies dürfte vor allem für jene Fälle eine interessante Therapieoption darstellen, in denen eine besonders intensive, lückenlose Behandlung mit hoher Injektionsfrequenz erforderlich ist und eine Reduktion der Behandlungslast angestrebt wird.

Wichtige Voraussetzung für eine zukünftige sichere und erfolgreiche Anwendung des okulären Drug-Delivery-Systems in der klinischen Routine wird eine auf den Erfahrungen laufender und kommender Studien basierende Patientenselektion und optimierte Implantationstechnik mit entsprechendem Training sein. So ist u.a. eine offene Verlängerungsstudie (PORTAL) für Patienten aus LADDER und ARCHWAY vorgesehen. Noch in diesem Jahr wird das PDS mit der globalen VELODROME-Studie auch nach Deutschland kommen (Tab. 1) und damit für geeignete Patienten zur Verfügung stehen.

Disclosure Statement

L.-O. Hattenbach: Novartis, Bayer, Pharm Allergan, Roche (Consultant); Novartis, Bayer, Roche, Apellis, Chengdu Kanghong (Research).

Korrespondenz an:
 Prof. Dr. Lars-Olof Hattenbach, hattenbach.lo@kliu.de