

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Martin Spitzer

Anti-VEGF-Therapie in der Behandlung der feuchten Makuladegeneration

Eine „real-world“ Beobachtungsstudie aus dem ambulanten Setting

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

vorgelegt von Meike Pauer

aus Karlsruhe

Hamburg 2019

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.06.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschusses, der Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. med. Martin Spitzer

Prüfungsausschusses, zweiter Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Edzard Schwedhelm

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
1 Arbeitshypothesen und Fragestellungen der Studie	9
1.1 Arbeitshypothesen von denen diese Studie geleitet wird	9
1.2 Fragestellungen vor dem Hintergrund der eigenen Datenerhebung	9
2 Einleitung	10
2.1 VEGF und VEGF – Inhibitoren	10
2.1.1 VEGF	10
2.1.2 VEGF-Inhibitoren	11
2.2 VEGF - Inhibitoren in der Therapie der exsudativen Makuladegeneration	11
2.2.1 VEGF-Inhibitoren in der Therapie der feuchten AMD	12
2.2.2 Therapieschemata	18
2.3 Altersabhängige Makuladegeneration	21
2.3.1 Trockene altersabhängige Makuladegeneration	23
2.3.2 Feuchte altersabhängige Makuladegeneration	23
2.4 Visus	24
2.4.1. Visus in LogMAR	25
2.5 Optische Kohärenztomographie	25
2.6 Fluoreszenzangiographie	26
2.7 Netzhaut	28
2.7.1. Klinische Veränderungen der Netzhaut bei AMD	30
3 Material und Methoden	32
3.1 Studiendesign	32
3.2 Patientenpopulation	33

3.3 Besonderheiten der Studie	33
3.4 Limitierungen der Studie	34
3.5 Visusmessungen	34
3.6 OCT-Messungen.....	34
3.7 Statistische Auswertungen.....	35
4 Ergebnisse.....	35
4.1 Einhaltung des Therapieschemas mit initialer „upload“-Phase.....	35
4.2 Ausmaß des Therapieerfolges nach 12 Monaten.....	37
4.3 Entwicklung der zentralen Netzhautdicke im Therapieverlauf	40
4.4 Zeitlicher Verlauf der Visuswerte (LogMAR)	45
4.5 Anzahl der Injektionen	49
5 Diskussion	53
5.1. Vergleich der eigenen Studienergebnisse mit anderen „real-world“ Studien über die anti-VEGF-Therapie bei exsudativer AMD	53
5.1.1 Die eigenen Studienergebnisse	53
5.1.2 Die eigenen Studienergebnisse betrachtet vor dem Hintergrund vergleichbarer „real-world“- und großer randomisierter kontrollierter klinischer Studien.....	55
5.2 Gegenüberstellung von Ranibizumab (Lucentis ®) und Aflibercept (Eylea ®) - Studien, Reviews und Meta-Analysen über den Vergleich.....	62
5.3 Bedeutung der zentralen Netzhautdickenreduktion - ein kurzer Blick auf die Erkenntnisse präklinischen Studien.....	65
6 Zusammenfassung / Summary	67
7 Literaturverzeichnis	69
8 Danksagung	80
9 Lebenslauf	81
10 Eidesstattliche Versicherung	82
11 Anhang – Datentabellen	83

Abkürzungsverzeichnis

A.:	Arterie
AE:	Adverse events
AMD:	Altersabhängige Makuladegeneration
ANCOVA:	Analysis of covariances and variances
ARED's:	Age-Related-Eye-Disease Studie
BCVA:	Best correlated visual acuity
bds.:	Beidseits
bzw.:	Beziehungsweise
ca.:	Circa
CA:	Canada
CDVA:	Corrected visual acuity
CFH:	Complement factor H (Komplementfaktor H)
CFT:	Central foveal thickness
CI:	Confidence interval (Konfidenzintervall)
cm:	Zentimeter
CNV:	Choroidale Neovaskularisationen
CRT:	Central retinal thickness
CT:	Choroideal thickness
df:	degrees of freedom/ Freiheitsgrade
Dr.:	Doktor
Dres.:	Doktores
E:	Eylea

E.M.A.:	European Medicines Agency
etc.:	et cetera
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU:	Europäische Union
F:	F-Wert (Testwert für den Vergleich von zwei Varianzen)
Fs:	Mehrere F-Werte zusammengefasst
FAG:	Fluoreszenzangiographie
FRB:	Fight retinal blindness
GA:	Geographische Atrophie
HD-OCT:	Ultrahigh optical coherence tomography
ggf.:	gegebenenfalls
IAI:	Intravitreal Aflibercept injections
Inj.:	Injektionen
IVR:	Intravitreal Ranibizumab
KI:	Konfidenzintervall
L.:	Lucentis
LogMAR:	LogMAR (Logarithmischer Kehrwert der Sehschärfe)
m.:	Männlich
M:	Mean / arithmetischer Mittelwert
MA:	Makulaatrophie
Max.:	Maximum
Med.:	Medikament
Min.:	Minimum

Mio.:	Million
NH:	Netzhaut
ml:	Milliliter
mm:	Millimeter
N:	Anzahl / Stichprobengröße
nm:	Nanometer
NO:	Stickstoff
Nr.:	Nummer
OCT:	Optische Kohärenztomographie
OD:	Oculus dextra
o.g.:	Oben genannt (em)
OS:	Oculus sinistra
p:	p-Wert (Signifikanz)
PDT:	Photo Dynamische Therapie
PE:	Pigmentepithel
PED:	Pigmentepithelabhebung
PIGF:	Placental growth factor
PRN:	Pro re nata
ps:	Mehrere P-Werte zusammengefasst
r:	Pearson correlation / Persons Korrelationskoeffizient
RPE:	Retinales Pigmentepithel
Rq4:	0.5mg Ranibizumab alle 4 Wochen
SD:	Standardabweichung

SD-OCT:	Spectral-Domain-optische Kohärenztomographie
SE:	Standard error (Standardfehler)
sog.:	So gennante(s)
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
SRF:	Subretinal fluid (subretinale Flüssigkeit)
t:	t-Wert (Verwendet für den t-Test für Vergleich von zwei Mittelwerten)
TE:	Treat and extend
ts:	Mehrere t-Werte zusammengefasst
u.a.:	Unter anderem
UK:	United Kingdom (England)
uni:	unilateral/einseitig
USA:	United States of America
UV:	Ultraviolett
V:	Varianz
VA:	Visual acuity (Sehschärfe, Visus)
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
VEGF-R:	Vascular endothelial growth factor receptor
v.l.n.r.:	von links nach rechts
v.o.n.u.:	von oben nach unten
VRQoL:	voice-related quality of life
vs.:	Versus
w.:	Weiblich

Wilks λ :	Multivariate Test-Statistik für Kovarianzanalyse mit wiederholten Messungen. (Vergleichbar mit dem F-Wert in der ANOVA)
χ^2 :	Chi-Quadrat (Verteilungstest)
z.:	Zentral
z.B.:	Zum Beispiel
μm :	Mikrometer
Part. η^2	Partielles Eta-Quadrat (Maß für die Effektstärke)
β :	Standardisierter Regressionskoeffizient (Maß für die Effektstärke bei Regressionseffekten)
0,5q4:	0,5 mg alle 4 Wochen
2q4:	2 mg alle 4 Wochen
2q8:	2 mg alle 8 Wochen
%:	Prozent
°:	Grad
\geq :	größer gleich
$>$:	größer als
\leq :	kleiner gleich
$<$:	kleiner als
\pm :	plus/minus

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Deskriptive Statistiken für Alter nach Patienten und Augen.....	33
Tabelle 2. Verteilung der Patienten und Augen auf Geschlecht und Medikation	33
Tabelle 3. Test für Abhängigkeit zwischen Medikation und Einhaltung des Therapiesche- mas.....	36
Tabelle 4. t-Tests sowie Mittelwerte und Standardabweichungen für initiale OCTz- und LogMAR-Werte aufgeteilt nach Einhaltung des Therapieschemas.....	37
Tabelle 5. Durchschnittlicher Therapieerfolg und Anzahl der Injektionen nach 12 Mona- ten	38
Tabelle 6. Trendanalyse für den Verlauf der zentralen Netzhautdicke	41
Tabelle 7. Trendanalyse für den Verlauf der LogMAR-Werte	47
Tabelle 8. Pearsons Korrelationskoeffizienten r , Mittelwerte und Standardabweichungen für die Anzahl der Injektionen (nur Fälle über mindestens 12 Monate), Unterschied in OCTz in Monat 12 im Vergleich zur Baseline und dem Unterschied von LogMAR in Monat 12 im Vergleich zur Baseline.....	50

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Figurative Darstellung der Inhibition von VEGF's durch VEGF-Inhibitoren	12
Abbildung 2: Fotografie des CIRRUS HD-OCT der Firma Zeiss (2011) (Frontalansicht)	26
Abbildung 3: Fotografie der VISUSCAM 500 FAG (Firma Zeiss)	27
Abbildung 4: FAG-Bild einer ausgedehnten CNV mit Blutung bei AMD	28
Abbildung 5: Skizzierte Darstellung der Zellschichtung der Retina im OCT	29
Abbildung 6: Skizzierte Darstellung der neuronalen Verschaltung der retinalen Nervenzellen.....	30
Abbildung 7: Farbfoto eines Augenhintergrundes des linken Auges einer AMD-Patientin mit frischer Blutung prä VEGF-Inhibitor-Therapie (Visus 0,1).....	31
Abbildung 8: Farbfoto des Augenhintergrundes des linken Auges der selben AMD-Patientin post VEGF-Inhibitor Therapie (Visus 0,8).....	31
Abbildung 9: Farbfoto des Augenhintergrundes des rechten Auges der selben Patientin im fortgeschritten Stadium einer AMD mit fibrotischem Umbau und Junius-Kuhnt Narbe	32
Abbildung 10: Sehzeichenprojektion, Zahlenreihen	34
Abbildung 11: Zentrale Netzhautdicke (OCTz) zur Baseline und nach 12 Monaten sowie Anzahl der Injektionen bis Monat 12 aufgeteilt nach OCTz Baseline (für <211 µm: n = 17; für 211-241 µm: n = 112; für >421 µm: n = 22).....	38
Abbildung 12: Logarithmierter Kehrwert der Sehschärfe (LogMAR) zur Baseline und nach 12 Monaten sowie Anzahl der Injektion bis Monat 12 aufgeteilt nach LogMAR Baseline (für <0,38: n = 12; für 0,38-1,03: n = 120; für >1,03: n = 19).....	39
Abbildung 13: Logarithmierter Kehrwert der Sehschärfe (LogMAR) zur Baseline und nach 12 Monaten aufgeteilt nach LogMAR Baseline und Medikation. (Eylea: für <0,38: n = 9; für 0,38-1,03: n = 68; für >1,03: n = 11; Lucentis: für <0,38: n = 3; für 0,38-1,03: n = 52; für >1,03: n = 8).....	39
Abbildung 14: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (OCTz). Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).	42
Abbildung 15: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (OCTz) aufgeteilt nach OCTz Baseline. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).	43
Abbildung 16: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (OCTz) aufgeteilt nach OCTz Base-	

line und Medikation. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).....	44
Abbildung 17: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (OCTz) aufgeteilt nach Einhaltung des Schemas. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).	45
Abbildung 18: Verlauf der LogMAR-Werte. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).....	48
Abbildung 19: Verlauf des logarithmierten Kehrwertes der Sehschärfe (LogMAR) aufgeteilt nach OCTz Baseline. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).	49
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen und der Veränderung der zentralen Netzhautdicke (OCTz) nach 12 Monaten. Dargestellt sind nur Fälle mit Daten für 12 Monate.	50
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen und der Veränderung des logarithmierten Kehrwertes der Sehschärfe (LogMAR) nach 12 Monaten. Dargestellt sind nur Fälle mit Daten für 12 Monate. (BL Visus in LogMAR: 0,66).....	51
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen und der Veränderung des logarithmierten Kehrwertes der Sehschärfe (LogMAR) nach 12 Monaten aufgeteilt nach Medikation. Dargestellt sind nur Fälle mit Daten für 12 Monate. (BL Visus in LogMAR für Eylea: 0,66 und BL Visus in LogMAR für Lucentis: 0,68).....	52
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen und der Veränderung der zentralen Netzhautdicke (OCTz) nach 12 Monaten aufgeteilt nach Medikation. Dargestellt sind nur Fälle mit Daten für 12 Monate. (BL OCTz für Eylea: 295,86 µm und BL OCTz für Lucentis: 319,13 µm).....	52

1 Arbeitshypothesen und Fragestellungen der Studie

Das Ziel der Studie war die Veranschaulichung der Wirksamkeit von VEGF-Inhibitoren in der Therapie der exsudativen AMD im ambulanten Setting

1.1 Arbeitshypothesen von denen diese Studie geleitet wird

Arbeitshypothese 1: Die Therapie der AMD mittels anti-VEGF-Inhibitoren zeigt nach 12 Monaten sowohl einen Visusgewinn als auch eine Reduktion der Netzhautdicke.

Arbeitshypothese 2: Im längerfristigen Therapieverlauf von über 12 Monaten kommt es zu einer schleichenden Stagnation bis hin zur Regression des Therapieerfolges.

Arbeitshypothese 3: Die Einhaltung eines etablierten Injektioschemas sowie insbesondere der initialen „upload“-Phase wirkt sich positiv auf den Therapieerfolg aus.

Arbeitshypothese 4: Die Wahl des Medikamentes hat keinen entscheidenden Einfluss auf das Therapieergebnis.

Arbeitshypothese 5: Unserer Studienergebnisse entscheiden sich nicht wesentlich von den Ergebnissen der bisher veröffentlichten „real-world“-Studien über die Therapie der feuchten AMD mittels VEGF-Inhibitoren.

1.2 Fragestellungen vor dem Hintergrund der eigenen Datenerhebung

Fragestellung 1: Welchen Effekt haben die VEGF-Inhibitoren Aflibercept (Eylea ®) und Ranibizumab (Lucentis ®) auf den Visus und die Netzhautdicke in der Therapie der feuchten AMD über einen Zeitraum von 12-24 Monaten?

Fragestellung 2: Welchen Einfluß haben Ausgangsvisus, initiale zentrale Netzhautdicke, Einhaltung des vorgegebene Therapieschemas und Wahl des Medikamentes auf das Therapieergebnis?

Fragestellung 3: Wie sind die eigene Studienergebnisse im Vergleich mit anderen „real-world“- Studien und großen standardisierten klinischen Studien zu sehen?

Fragestellung 4: Aflibercept versus Ranibizumab - welche Erkenntnisse liefern vergleichende klinische Studien und Meta-Analysen?

Fragestellung 5: Welche Erkenntnisse lassen sich aus präklinischen Studien über die Wirkung von VEGF-Inhibitoren gewinnen?

2 Einleitung

Die Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) stellt eine große Herausforderung für die Medizin dar und ist insbesondere für ältere Patienten von Bedeutung. Die Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung haben in den vergangenen fünfzehn Jahren einen großen Stellenwert in der Augenheilkunde eingenommen und seither eine rasante Entwicklung durchlaufen. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Bestimmung der Sehschärfe sowie der Beurteilung der Netzhaut mittels Funduskopie, Fluoreszenzangiographie (FAG) und optischer Kohärenztomographie (OCT). (Damms und Guzek, 2014) Als Therapieform etablierte sich 2003 die photodynamische Therapie (PDT), Der Einsatz von VEGF-Inhibitoren in Deutschland, beginnend mit Bavacizumab (Avastin ®, 2005) und gefolgt von Ranibizumab (Lucentis ®, 2007) und Aflibercept (Eylea ®, 2013) führte zu bahnbrechenden Fortschritten in der Therapie der feuchten AMD und löste die photodynamische Therapie ab. (Lang und Lang, 2015).

In dieser retrospektiven Studie wurden die Effekte der Therapie mit den aktuell in Deutschland verwendeten VEGF - Inhibitoren Ranibizumab (Lucentis ®) und Aflibercept (Eylea ®) im „real-world“-Setting untersucht.

2.1 VEGF und VEGF – Inhibitoren

2.1.1 VEGF

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ist ein wichtiges humanes Protein, welches im Körper als Signalmolekül fungiert. Es existieren nach derzeitigem Kenntnisstand sieben VEGF Proteine (VEGF A-F) und PlGF (Placental Growth Factor) (Takahashi und Shibuya 2005). Die einzelnen Unterformen der VEGF-Proteine entstanden vermutlich durch Splicing von RNA-Transkripten (Ng et al. 2006) Die VEGF´s befinden sich im vaskulären Geweben und wirken über die Bindung an Rezeptoren (VEGFR 1-3) in vaskulärem Endothel. Unter den VEGF-Rezeptoren spielt der VEGFR-2 die entscheidende Rolle in der Vermittlung von Gefäßneubildungen (Houck et al. 1991). Mittels Phosphorylierung aktivieren die VEGF´s die Rezeptoren und führen so zur Angiogenese und über die Bildung von Stickstoffoxid (NO) zur Vasodilatation. Die VEGF-Produktion wird durch Sauerstoffmangel angeregt. Die Expression von VEGF´s wird beispielsweise im Rahmen von Tumorerkrankungen hochreguliert (Houck et al.

1991 und Ferrara et al. 1999). Auch in der Augenheilkunde kommt den VEGF's eine große Bedeutung zu. Im Rahmen der exsudativen Makuladegeneration wird eine Gefäßneubildung über VEGF's induziert weil durch Alterungsprozesse im Auge der Sauerstofftransport verschlechtert wird. Diese angiogenetischen Prozesse haben jedoch über den Austritt von Blut und Flüssigkeit aus den neu gebildeten Gefäßen eine Visusverschlechterung bis hin zur Erblindung zur Folge (Katz et al. 2015, Takahashi und Shibuya 2005). Vor der Entdeckung der VEGF-Inhibitoren war die AMD verantwortlich für über 80% der registrierten Erblindungen. „*Whilst it occurs in less than 15% of all patients with AMD, neovascular AMD was, at least before the advent of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors, the cause of over 80% of cases of blind registration*“ (Jager et al. 2008).

2.1.2 VEGF-Inhibitoren

VEGF- Inhibitoren (Antikörper, bzw. Antikörperfragmente) binden an die VEGF's und hemmen diese, wodurch die Neovaskularisationen gestoppt werden. Ein Hauptvertreter der VEGF-Inhibitoren in der Tumorthherapie ist Bevacizumab (Avastin ®). Studien zufolge wurde Bevacizumab (Avastin ®) bereits erfolgreich bei Darm-, Pankreas-, Nieren- und Lungenkrebs sowie anderen Tumorerkrankungen eingesetzt (Presta et al. 1997). In der Augenheilkunde wird Bevacizumab (Avastin ®) nur als „off label“ Medikament verwendet. Als in Deutschland für die Behandlung der feuchten AMD zugelassene Medikamente haben sich Ranibizumab (Lucentis ®, ein Antikörperfragment von Bevacizumab) und Aflibercept (Eylea ®) als gängige VEGF-Inhibitoren etabliert. Der vorübergehend angewendete VEGF-Inhibitor Pegaptanib (Macugen ®) hat aufgrund deutlich geringerer Effizienz aktuell keine Bedeutung mehr in der klinischen Anwendung.

2.2 VEGF - Inhibitoren in der Therapie der exsudativen Makuladegeneration

In der Therapie der exsudativen Makuladegeneration werden VEGF-Inhibitoren intravitreal appliziert. Durch die Überexpression der VEGF's im Rahmen der exsudativen AMD kommt es zu choroidalen Neovaskularisationen (CNV, gefensterte, undichte Blutgefäße) welche subepithelial als okkulte CNV oder subretinal als klassische CNV bezeichnet werden. Die choroidalen Neovaskularisationen führen zu retinalen Blutungen und intra- oder

subretinalen Flüssigkeitsansammlungen (Leckagen). Diese Veränderungen führen zu einer starken Visusbeeinträchtigung sowie den charakteristischen Metamorphopsien (Lang und Lang 2015, Dahlmann und Patzelt 2014). Durch die Anwendung von VEGF-Inhibitoren kommt es zur Hemmung der Neovaskularisationen und somit zum Rückgang der oben beschriebenen Blutungen und Leckagen. In der Folge kommt es oft zur deutlichen Verbesserung der Sehfunktion. In der Anwendung der VEGF-Inhibitoren sind in der Regel mehrere Injektionen notwendig. Die Anzahl, Dosierung und Frequenzierung variiert je nach verwendetem Medikament und Therapieschema. Um Komplikationen und ggf. auftretende Nebenwirkungen, wie beispielsweise entzündliche Prozesse, erfassen zu können, sind engmaschige ophthalmologische Kontrolluntersuchungen erforderlich. Zur Beurteilung von Verlauf und Effizienz der Therapie sind regelmäßige Kontrollen in Form von anfänglich monatlichen OCT und Visus-messungen durchzuführen (Lang und Lang 2015).

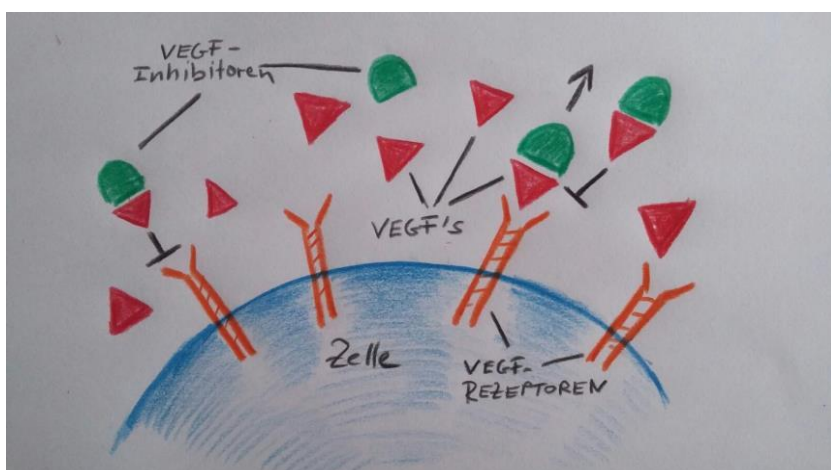


Abbildung 1: Figurative Darstellung der Inhibition von VEGF's durch VEGF-Inhibitoren

2.2.1 VEGF-Inhibitoren in der Therapie der feuchten AMD

Wirkung, Nebenwirkungen und Zulassung der VEGF-Inhibitoren Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®), Bevacizumab (Avastin®) und Pegaptanib-Natrium (Macugen®) nach aktuellem Stand der Literatur.

2.2.1.1 Ranibizumab (Lucentis ®)

Ranibizumab (Lucentis ®, Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) ist ein Vertreter der VEGF-Inhibitoren, welcher in der Therapie der feuchten (exsudativen) AMD eingesetzt wird. In den USA ist er seit Juni 2006 für die Therapie der feuchten AMD zugelassen. In Deutschland erfolgte die Zulassung 2007. Neben dem Einsatz in der Therapie der feuchten AMD findet Ranibizumab auch in der Tumorthherapie Anwendung. In der Therapie der feuchten AMD wird Ranibizumab wiederholt intravitreal injiziert. Es handelt sich bei dem Wirkstoff um ein rekombinantes monoklonales Antikörperfragment von Bevacizumab (Avastin ®). Ranibizumab bindet mit hoher Affinität alle Isoformen des VEGF-A. Somit verhindert es die VEGF induzierte Aktivierung der endothelialen Rezeptoren VEGFR 1-2. Aufgrund seiner geringeren Größe als Bevacizumab kann es die Netzhautschichten gut durchdringen (Heiduschka et al. 2007). Die randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Zulassungsstudien für Ranibizumab, MARINA und ANCHOR, belegen, dass sich durch die Therapie mit Ranibizumab bei AMD-Patienten deutliche Visusverbesserungen erzielen lassen. Sowohl in der MARINA- (716 AMD-Patienten) als auch der ANCHOR-Studie (423 AMD-Patienten) wurden die Patienten in drei randomisierte Gruppen unterteilt und erhielten entweder 0,5 mg Ranibizumab, 0,3 mg Ranibizumab oder nur „vorgetäuschte“ Ranibizumab - Injektionen. Es zeigte sich ein deutlicher Visusanstieg in beiden „richtig“ therapierten Patientengruppen und eine signifikante Differenz zur untherapierten Patientengruppe *„Visual acuity improved by 15 or more letters in 24.8% of the 0.3-mg group and 33.8% of the 0.5-mg group, as compared with 5.0% of the sham-injection group ($P < 0.001$ for both doses). Mean increases in visual acuity were 6.5 letters in the 0.3-mg group and 7.2 letters in the 0.5-mg group, as compared with a decrease of 10.4 letters in the sham-injection group ($P < 0.001$ for both comparisons)“* (Rosenfeld et al. 2006). In der ANCHOR-Studie wurde ein Patientenkollektiv, bestehend aus 423 AMD-Patienten, analog dem Schema der MARINA-Studie therapiert. Auch die Ergebnisse der ANCHOR-Studie zeigten eine deutliche Visusverbesserung durch die Therapie mit Ranibizumab sowie einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe. *„Visual acuity improved by 15 letters or more in 35.7% of the 0.3-mg group and 40.3% of the 0.5-mg group, as compared with 5.6% of the verteporfin group ($P < 0.001$ for each comparison). Mean visual acuity increased by 8.5 letters in the 0.3-mg group and 11.3 letters in the 0.5-mg group, as compared with a decrease of 9.5*

letters in the verteporfin group ($P < 0.001$ for each comparison)” (Brown et al. 2006). Sowohl in der MARINA- als auch in der ANCHOR-Studie wurden keine ernststen Nebenwirkungen von Ranibizumab beschrieben. In beiden Studien wurden die Patienten monatlich und über einen Zeitraum von zwei Jahren therapiert. Auf der Basis dieser Studien wurde Ranibizumab im Januar 2007 in der EU für die Behandlung der feuchten AMD in der Dosierung von 0,5 mg (0,05 ml) zugelassen. In den USA erfolgte die Zulassung bereits im Juni 2006. Die multizentrische, „open label“ Studie HORIZON, welche 2012 veröffentlicht wurde, untersuchte die Langzeitwirkung und Sicherheit von Ranibizumab. Es erfolgte eine mehrjährige Beobachtung eines 753 Personen umfassenden Patientenkollektivs. Es konnte gezeigt werden, dass monatliche Injektionen bessere Visusergebnisse erzielten als niederfrequenter Injektionen ohne das Nebenwirkungsprofil dadurch merklich zu verschlechtern. *“With less frequent follow-up leading to less treatment, there was an incremental decline of the visual acuity (VA) gains achieved with monthly treatment”* (Singer et al. 2012). *“There were no serious AE reports of lens damage, retinal tears, or rhegmatogenous retinal detachments in the study eyes“* (Singer et al. 2012). Die gute Verträglichkeit der Medikation konnte für mindestens vier Jahre festgestellt werden. *“In conclusion, the results from the HORIZON trial suggest that repeated intravitreal injections of ranibizumab were tolerated well for 4 or more years by patients with neovascular AMD. On average, patients with neovascular AMD receiving ranibizumab maintained vision for ≥ 4 years, and systemic and ocular events were uncommon.”* (Singer et al. 2012). In der multizentrischen Kohortenstudie „SEVEN UP“ wurden 65 AMD-Patienten und ehemalige Teilnehmer der Studien ANCHOR, MARINA und HORIZON rekrutiert und der Visus sowie der Netzhautbefund sieben Jahre nach Therapiebeginn ermittelt. Es zeigte sich, dass hochfrequent mit Ranibizumab therapierte Augen auch nach sieben Jahren deutlich bessere Visusergebnisse und weniger Makulaatrophie (MA) aufwiesen als untherapierte Augen. *„For the 35% of subjects with exudative AMD in both eyes at baseline, within-patient comparisons at year 7 showed better vision in the study eye in 82%, with better mean final vision in study eyes (54.7 vs. 27.3 letters in fellow eyes, $p < 0.001$). Also in this subgroup, study eyes, which had received 2 years of high-frequency ranibizumab, had less severe MA than the respective fellow eye at year 7 in 88% of patients (mean area \pm standard deviation 2.8 ± 2.2 mm²) vs. 5.8 ± 2.5 mm²) in the fellow eyes, $p = 0.0013$)”* (Bhisitkul et al. 2016). Auch die WAVE-Studie ergab positive

Ergebnisse bezüglich Sicherheit, Effektivität und Verträglichkeit in der Anwendung von Ranibizumab (0,5 mg) bei AMD Patienten nach einem Jahr. *“The number of administered intravitreal injections of ranibizumab over the first year of treatment was very low but still achieved a stabilization of BCVA, a reduction in CRT and maintained vision-related quality of life. [...] Best-corrected visual acuity (BCVA) remained stable (mean change 0.02 LogMAR, SE = 0.01, p = 0.0169) and central retinal thickness (CRT) decreased (by -78.9 µm, SE = 2.95 µm, p < 0.0001)”* (Finger et al. 2013). Die Studie umfasste 3470 Patienten aus 274 verschiedenen Zentren in Deutschland. In der Gesamtschau ist nach derzeitigem Kenntnisstand die Anwendung von Ranibizumab in der Therapie der feuchten AMD als sicher und effektiv zu betrachten.

2.2.1.2 Aflibercept (Eylea ®)

Aflibercept (Eylea ®) ist ein relativ neuer rekombinanter Wachstumsfaktor-Inhibitor, welcher ebenfalls in der Therapie der AMD eingesetzt wird. Es handelt sich dabei um ein glykosyliertes Fusionsprotein. Erstmals zugelassen wurde Aflibercept (Eylea ®) 2011 in den USA. In Deutschland ist Aflibercept (Eylea ®) seit Januar 2013 als intravitreal applizierbares Medikament in der Therapie der feuchten AMD zugelassen. Es bindet mit einer sehr hohen Affinität an VEGF-A, VEGF-B und den PlGF und verhindert somit die Entstehung von choroidalen Neovaskularisationen. Die Zulassung von Aflibercept erfolgte über die VIEW-Studien (VIEW 1 und 2). Dabei handelt es sich um zwei große, doppelblinde, randomisierte Phase III Studien welche Aflibercept (Eylea ®) und Ranibizumab (Lucentis ®) in der Therapie der feuchten AMD verglichen. Die VIEW 1 Studie erfolgte von Juli 2007-Juni 2011 in den USA und Canada und die VIEW 2 Studie fast parallel im Zeitraum von April 2008 bis August 2011 in Asien, Europa und Lateinamerika. Es erfolgte eine Aufteilung der Patienten in vier Gruppen. Die erste Gruppe erhielt 0,5 mg Ranibizumab alle vier Wochen (Rq4). Die zweite Gruppe erhielt 2 mg Aflibercept (Eylea ®) alle vier Wochen (2q4). Die dritte Gruppe erhielt 0,5 mg Aflibercept (Eylea ®) alle vier Wochen (0,5q4) und die vierte Gruppe 2 mg Aflibercept (Eylea ®) alle acht Wochen (2q8). Nach 12 Wochen wurde bis zur 96. Woche nur noch bei Bedarf therapiert. Nach 96 Wochen erfolgte ein Vergleich der Visusergebnisse. Hier zeigte sich der Effekt von Aflibercept (Eylea ®) seinem Kontrahenten Ranibizumab (Lucentis ®) gegenüber nicht unterlegen, auch nicht in der Gruppe der niederfrequenter therapierten Patienten. *„All aflibercept and ranibizumab groups were equally effective in*

improving BCVA and preventing BCVA loss at 96 weeks. The 2q8 aflibercept group was similar to ranibizumab in visual acuity outcomes during 96 weeks, but with an average of 5 fewer injections” (Schmidt- Erfurth et al. 2014). Seit der Zulassung von Aflibercept (Eylea ®) fanden viele weitere kleinere Vergleichsstudien mit Ranibizumab (Lucentis ®) sowie auch mit dessen Vorläufer Bevacizumab (Avastin ®) statt. Aktuell hat sich in der klinischen Anwendung als Therapieschema für Aflibercept ein monatliches Injektionschema in einer Dosierung von 2 mg über drei Monate bzw. bis zum Erreichen eines trockenen Netzhautbefundes etabliert mit anschließender Erhaltungstherapie in einer Dosierung von 2 mg in zweimonatigen Abständen.

2.2.1.3 Bevacizumab (Avastin ®)

Bei Bevacizumab (Avastin ®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, welcher überwiegend in der Tumorthherapie Anwendung findet (Ferrara et al. 2005). Es wirkt über Bindung an den Wachstumsfaktor VEGF-A inhibierend auf die Angiogenese. Nach aktuellem Zulassungsstatus wird Bevacizumab (Avastin ®) beispielsweise in der Darmkrebstherapie zusammen mit 5-Fluoruracil-haltiger Chemotherapie eingesetzt (Nguyen et al. 2005). Insgesamt ist er in Europa derzeit für die Therapie von sechs verschiedenen Krebsarten zugelassen. Bevacizumab wird seit 2005 in Deutschland auch für ophthalmologische Therapieindikationen wie beispielsweise der feuchten AMD in Deutschland als „off label“ Medikament eingesetzt. Studien nach zu urteilen besteht die Zurückhaltung in der Anwendung für ophthalmologische Therapieindikationen aufgrund der beschriebenen systemischen Nebenwirkungen. In der randomisierten, multizentrischen CATT-Studie wurden 1107 AMD-Patienten über zwei Jahre beobachtet, welche entweder mit Ranibizumab oder Bevacizumab therapiert wurden. In der Auswertung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Effizienz und Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Medikamenten. *„Among patients following the same regimen for 2 years, mean gain in visual acuity was similar for both drugs (bevacizumab-ranibizumab difference, -1.4 letters; 95% confidence interval [CI], -3.7 to 0.8; P = 0.21)“* (Martin et al. 2012). *“Rates of death and arteriothrombotic events were similar for both drugs (P > 0.60). The proportion of patients with 1 or more systemic serious adverse events was higher with bevacizumab than ranibizumab (39.9% vs. 31.7%; adjusted risk ratio, 1.30; 95% CI, 1.07-1.57; P = 0.009)”*

(Martin et al. 2012). Insgesamt haben das etwas günstigere Nebenwirkungsprofil, die bessere Penetrationsfähigkeit der Netzhaut von Ranibizumab im Vergleich zu Bevacizumab sowie die fehlende Zulassung für Bevacizumab dazu geführt, dass Bevacizumab etwas zurückhaltender in der Therapie der feuchten AMD eingesetzt wird als dessen Abkömmling Ranibizumab.

2.2.1.4 Pegaptanib-Natrium (Macugen ®)

Bei Pegaptanib (Macugen ® Eyetech Pfizer) handelt es sich um einen RNA-Aptamer (kurze einzelsträngige RNA Olinukleotide), welcher als VEGF-Inhibitor in der Therapie der feuchten AMD seit Dezember 2004 in den USA zugelassen ist. In Deutschland erfolgte die Zulassung für die Therapie der feuchten AMD mit Pegaptanib (Macugen ®) erst Anfang 2006. Es handelt sich bei Pegaptanib um den ersten Aptamer der in der Humanmedizin zugelassen wurde (Ng et al. 2006). Experimente zeigten, dass Pegaptanib im Gefäßendothel wirkt und sowohl die Calcium-Mobilisierung als auch die Phosphorylierung des VEGF 165 inhibiert. Studien zeigten, dass VEGF 165 als VEGF-Isoform hauptverantwortlich für das Auftreten von Neovaskularisationen ist (Ng et al. 2006). In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen VISION-Studie wurde Pegaptanib in verschiedenen Dosierungen an AMD-Patienten getestet. Der Visus wurde nach 30 und nach 54 Wochen bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass Pegaptanib insbesondere nach 54 Wochen zu starken Visusverbesserungen führte, ohne dabei Schmerzen zu verursachen. *“At week 54, improvements in the distance vision and role limitations domains were greater in pegaptanib than usual care arms. No substantial increase in ocular pain was noted in pegaptanib-treated patients”* (Leys et al. 2008). *“No clear superiority of any particular dosage strength of pegaptanib was demonstrated [...]”* (Leys et al. 2008). Den Ergebnissen der VISION-Studie nach zu urteilen, stellte sich die Anwendung von Pegaptanib in der Therapie der feuchten AMD als effektiv heraus. *„The VISION trial provided evidence of trends in quality-of-life benefit associated with effective treatment of AMD using pegaptanib. Treatment with pegaptanib is expected to contribute significantly to VRQoL improvement for responder patients.”* (Leys et al. 2008). In der klinischen Anwendung stellte sich Ranibizumab (Lucentis ®) jedoch als deutlich effektiver dar, weshalb Pegaptanib (Macugen ®) ins Hintertreffen geriet und vom Markt genommen wurde.

2.2.2 Therapieschemata

In der Therapie der feuchten AMD haben sich verschiedene Formen der intravitrealen Verabreichung der VEGF-Inhibitoren Aflibercept (Eylea ®) und Ranibizumab (Lucentis ®) etabliert. Darunter fallen das PRN (pro-re-nata)- sowie das T&E (treat and extend) Schema und auch die allmonatliche Verabreichung von Injektionen. Bezüglich der Therapiefrequenz und der Therapiedauer bestehen unterschiedliche Auffassungen, weshalb es keine einheitlichen Vorgaben zum Therapieschema gibt.

2.2.2.1 Pro-Re-Nata-Schema

Bei dem PRN-Spritzschema handelt es sich um eine gängige Anwendungsform der Verabreichung von VEGF-Inhibitoren in der Therapie der feuchten AMD. Nach dem PRN-Schema finden die ersten drei Monate monatliche Injektionen statt (0,5 mg ranibzumab bzw. 2 mg aflibercept), woraufhin nur bei Auftreten von Neovaskularisationen oder Ödemen weitere Injektionen folgen. (<http://www.pro-retina.de/oeffentlichkeit/leben-mit-der-chronischen-amd/therapie-der-amd>). Die Patienten werden nach den drei initialen Injektionen über den Zeitraum von sechs Monaten monatlich kontrolliert (Visus- und OCT-Messungen). Werden in den Kontrolluntersuchungen keine Verschlechterungen festgestellt, erfolgt keine weitere Therapie. Wenn sechs Monate lang keine Verschlechterungen eintreten, werden die Kontrolluntersuchungen nur noch vierteljährlich angesetzt. Kommt es jedoch zur Reaktivierung der Erkrankung, erfolgen erneut über drei Monate monatliche Injektionen und der o.g. Kontrollzyklus beginnt von vorne. Dieses Injektionsschema findet aktuell in Deutschland in der Therapie der feuchten AMD Anwendung. Klinische Studien zeigten, dass die Anwendung des PRN-Schemas dem monatlichen Injektionszyklus nicht unterlegen ist (Busbee et al. 2013). Schütze und Kollegen konnten mittels Polarisations-sensitivem OCT an 31 Augen von AMD-Patienten zeigen, dass es durch monatliche bzw. höherfrequente Medikamenteninjektionen zu stärkeren Nebenwirkungen in Form von Unterbrechungen im RPE und Atrophie kommt. „[...] *polarizationsensitive OCT revealed distinct RPE discontinuities as well as RPE thinning/thickening within the lesion area. [...] Early RPE loss (ie, RPE porosity, focal atrophy) increased progressively during initial monthly treatment and remained stable during subsequent PRN-based therapy*“ (Schütze et al. 2015). In der randomisierten Phase III Studie “HARBOUR“ wurde an 1098 AMD-Patienten über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren das PRN-

Schema mit monatlichen Injektionen von Ranibizumab (Lucentis ®) verglichen. Die Patienten wurden in vier Gruppen unterteilt nach zwei verschiedenen Ranibizumab-Dosierungen und den beiden unterschiedlichen Behandlungsschemata. Bezüglich der Nebenwirkungen und der Effizienz fanden sich ähnliche Ergebnisse für alle vier Patientengruppen „*Ocular and systemic safety profiles over 2 years were similar among all 4 treatment groups and were consistent with previous ranibizumab trials in AMD. [...] At month 24, mean BCVA improvements were clinically meaningful and similar among all 4 ranibizumab treatment groups.*” (Ho et al. 2014). Ein Review von Schmucker und Kollegen mit einem > 2000 Personen umfassenden AMD-Patientenkollektiv, welche entweder nach dem PRN-Schema oder monatlich mit Bevacizumab oder Ranibizumab therapiert wurden, ergab in der Gesamtschau ein etwas besseres Ergebnis für die monatlichen Injektionen. „*After 2 years, the weighted mean difference in best corrected visual acuity (BCVA) was 1.9 (95% CI 0.5 to 3.3) ETDRS letters in favour of monthly treatment. Systemic adverse events were higher in PRN treated patients, but these differences were not statistically significant*“ (Schmucker et al. 2015). Insgesamt konnte durch die verschiedenen Vergleichsstudien gezeigt werden, dass die intravitreale Injektion von VEGF-Inhibitoren nach dem PRN-Schema eine effektive und vor allem sichere Injektionsmethode für die Patienten darstellt.

2.2.2.2 Treat&Extend-Schema

Bei dem T&E - Injektionsschema handelt es sich ebenfalls um eine gängige Anwendungsform der Verabreichung von VEGF-Inhibitoren in der Therapie der feuchten AMD. Nach dem T&E-Schema werden über mindestens drei Monate monatliche Injektionen verabreicht. Wenn der Visus sich stabilisiert hat und der Netzhautbefund trocken ist, werden die Injektionsintervalle auf sechs Wochen verlängert. Nach sechs Wochen findet eine Visus- und OCT Kontrolle statt, nach welcher eine erneute Injektion folgt, unabhängig vom Ergebnis der Visus- und OCT Messungen. Sind in den Messungen keine Veränderungen feststellbar, verlängert sich der Zeitraum zur nächsten Kontrolle und Medikamenteninjektion um zwei Wochen bzw. auf acht Wochen. Sind in den Messungen Veränderungen (wie z.B. Makulaödeme oder Neovaskularisationen) sichtbar, verkürzt sich der Zeitraum zur nächsten Kontrolle um ca. 2 Wochen bzw. auf vier Wochen bis zur nächsten Visitation. In der multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Phase III Studie TREX wurde die T&E-Methode mit dem monatlichen Injektionssystem

verglichen. Es wurden 60 AMD- Patienten entweder monatlich oder nach dem T&E-Regime (1:2) mit Ranibizumab therapiert. Nach einem Beobachtungs-zeitraum von einem Jahr konnten vergleichbare anatomische und funktionelle Resultate für beide Behandlungsregime festgestellt werden. „*The TREX neovascular AMD management strategy used in this prospective, randomized, controlled trial resulted in visual and anatomic gains comparable with those obtained with monthly dosing*“.(Wykoff et al. 2015). Ein Review von Chin-Yee und Kollegen befasste sich mit dem Inhalt von 1046 Artikeln aus verschiedenen Datenbanken bis einschließlich Dezember 2013 über die T&E-Injektionsmethode versus Injektionen „nach Bedarf“ oder dem PRN-Schema in der Therapie von AMD Patienten mit Bevacizumab oder Ranibizumab über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr. Bezüglich der funktionellen Ergebnisse zeigte sich das T&E-Regime vorteilhaft. „*The mean improvement in visual acuity in the PRN group was 5.4 ETDRS letters compared with 10.4 ETDRS letters in the treat and extend group*“ (Chin-Yee et al. 2015). Auch in einer schwedischen retrospektiven, real-life-Beobachtungsstudie von 2010-2015 zeigte sich ein besserer funktioneller Effekt durch die Therapie nach dem Treat&Extend-Schema. „*Mean visual acuity at 12 month was significantly higher ($p < 0.001$, unpaired t-test) in the TE-cohort compared to the PRN-cohort.*“ (Aurell et al. 2018). Hinsichtlich der morphologischen Ergebnisse wiederum zeigte sich das PRN-Schema von Vorteil. „*Central retinal thickness improved on average by 100.32 μm in the PRN group compared with 87.7 μm in the treat and extend group*“ (Chin-Yee et al. 2015). Die Vorteile der T&E-Methode bestehen in der Reduktion der Kontroll-untersuchungen und der konsekutiv reduzierten Arztbesuche und somit allgemein in einem einfacheren Patientenmanagement, weshalb diese Methode auch zunehmend angewendet wird.

2.2.2.3 Monatliche Medikamenteninjektionen

Nach diesem Schema findet jeden Monat eine Medikamentenapplikation statt. Die vergleichsweise häufigen Injektionen führen in der Regel zu sehr guten Ergebnissen. Der Nachteil besteht in den häufigen Konsultationen des Arztes sowie dem erhöhten Vorkommen von Nebenwirkungen. Eine Patientenumfrage (200 AMD Patienten, PRN vs. monatliches Ranibizumab Therapieregime) von Droege et al. ergab eine hohe Akzeptanz bezüglich der hochfrequenten monatlichen Injektionen seitens der Patienten. „*Despite a high treatment burden in 60.3 % of patients, there was an acceptance rate for*

monthly examinations or injections of 93 %. The proportion of patients who favoured a PRN regimen was 53.0 %, whereas 37.9 % of patients favoured continuous injections.“ (Droege et al. 2014). Eine Meta-Analyse von Jiang und Kollegen fasste die Ergebnisse aus acht randomisiert-kontrollierten Studien zusammen, welche die monatliche und die PRN-Injektionsmethode von Ranibizumab und Bevacizumab in der Therapie der AMD verglichen. Sie fanden, dass monatliche Injektionen effizienter sind als die Injektionen nach dem PRN-Schema „*Patients on the monthly ranibizumab treatment had higher visual acuity letter gains ($\beta = 0.441$, $p < 0.05$) compared with patients on as-needed/quarterly treatment*“ (Jiang et al. 2014). Dieses Therapieschema findet in der Klinik wenig Anwendung. In der sog. „upload“ Phase wird jedoch auch im Rahmen des T&E- und des PRN-Injektionsschemas über drei Monate einmal im Monat injiziert.

2.2.2.4 Vergleich der einzelnen Injektionsschemata

In Zusammenschau der oben genannten Injektionsschemata ergibt sich insgesamt das beste Funktionsresultat für die initial monatliche Applikation. Eine dauerhaft hochfrequente Applikation ist jedoch verbunden mit einem hohen Risiko- und Nebenwirkungsprofil, insbesondere der begünstigten Entwicklung von geographischen Atrophien (GA). Das T&E-Schema zeichnet sich hingegen durch die gleichzeitig stattfindenden Kontroll- und Therapietermine bei geringerer Injektionsfrequenz als dem monatlichen Therapieschema mit nachweisbar guter Effizienz aus. Das PRN-Schema zeichnet sich bei konsequenter Anwendung durch eine sichere-, bedingt durch häufige Kontrolltermine-, sowie auch effiziente Therapiemethode aus. Der Nachteil des RPN-Schemas liegt wiederum in den vergleichsweise häufigen Konsultationen der Klinik bzw. Arztpraxis.

2.3 Altersabhängige Makuladegeneration

Unter dem Begriff *altersabhängige Makuladegeneration (AMD, engl.: age related macular degeneration)* ist eine progrediente, degenerative Erkrankung des Auges zu verstehen. Diese betrifft primär das Zentrum der Netzhaut (Makula). Frauen und Männer sind etwa gleichermaßen betroffen. Es existieren zwei Formen der Erkrankung, die feuchte und die trockene AMD. Die trockene AMD stellt den Hauptteil der Fälle dar und ist mit dem Auftreten von „Drusen“ (s. u.) assoziiert. In 10 % der Fälle geht die (atrophe) trockene in die (exsudative) feuchte Verlaufsform über, welche durch retinale Blutungen

und Flüssigkeitsansammlungen gekennzeichnet ist und den Untergang von Pigmentepithel und neurosensorischer Netzhaut zur Folge hat. In Deutschland sind etwa 550.000 Menschen im Alter von über 50 Jahren von dieser Erkrankung betroffen. Weltweit beläuft sich die Zahl auf ca. 30-50 Millionen Menschen. Bei der AMD handelt es sich somit um eine Erkrankung von hoher sozioökonomischer Bedeutung. Diese Erkrankung betrifft primär das Pigmentepithel, welches durch Alterungsprozesse, sowie verstärkt durch bestimmte Risikofaktoren, geschädigt wird. Als Risikofaktoren sind vorwiegend Nikotinabusus, UV-Licht, Übergewicht und Bluthochdruck zu nennen. Daneben spielen aber auch genetische Faktoren eine Rolle. Prädisponierend für die Entstehung der Erkrankung ist das Vorhandensein des Y402H-Allels des Komplementfaktors H (CFH)-Gen auf dem Chromosom 1q32. Das CFH-Gen existiert auch in retinalen Pigmentepithelzellen und hat eine Triggerfunktion innerhalb des Komplementsystems. Die Aktivierung dieser Komplementkaskade führt zur Lysierung von Zellen (Holz et al. 2011). Unter den genannten Risikofaktoren ist der Nikotinabusus der bedeutendste. Die „Age-Related Eye Disease“ - Studie (AREDS) konnte zeigen, dass die Vitamine C und E sowie Zink und Betacarotin wiederum einen protektiven Effekt haben (Holz et al. 2011). Das Pigmentepithel ist nur begrenzt regenerationsfähig, da es sich dabei um ausdifferenzierte, postmitotische Zellen handelt. Bei der AMD sind neben dem retinalen Pigmentepithel (RPE) sekundär die Choriokapillarschicht der Aderhaut, die mehrschichtige Bruchmembran sowie die neurosensorische Netzhaut betroffen. Bei den retinalen Pigmentepithelzellen handelt es sich um biochemisch hoch aktives Gewebe, welches von entscheidender Bedeutung für die Funktion der Fotorezeptorzellen ist. Zu den wesentlichen Funktionen des retinalen Pigmentepithels gehören neben der Bereitstellung von aktivem Rhodopsin, der Abtransport von Abbauprodukten, der Erhalt der Blut-Retina-Schranke, die Sekretion von Wachstumsfaktoren sowie der Schutz der Retina vor oxidativem Stress (Holz et al. 2011). Wenn das retinale Pigmentepithel geschädigt ist, sammeln sich Abbauprodukte in Form von Lipofuszeinen (Makromolekülen) als sog. „weiche Drusen“ (gelblich-weißliche Verdickungen). Besondere Formen von Drusen sind die „basal laminar deposits“ (flache, retikuläre Ablagerungen) sowie die drusenoiden PEDs (solide Pigmentepithelabhebungen, sehr große, weiche Drusen) (Holz et al. 2011). Diese „Drusen“ befinden sich zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruchmembran, bzw. auf der Bruch-

membran und verhindern somit den Sauerstoff- und Nährstofftransport, wodurch es zunehmend zum Zelluntergang kommt. Durch die konsekutive Gewebehypoxie werden vermehrt VEGF's freigesetzt, um über die Entstehung von choroidalen Neovaskularisationen und Vasodilatationen den Sauerstofftransport zu verbessern. Über die Bildung neuer, „undichter“ Gefäße kommt es vermehrt zu Blutungen und Flüssigkeitsaustritten aus den neu gebildeten Gefäßen in den (sub)-retinalen Geweben („Leckagen“). Im Spätstadium der Erkrankung kommt es schließlich zu fibrotischen Umwandlungen und zum Untergang von retinalem Gewebe. Am Ende kann eine fibrovaskuläre Narbe (die sog. „Junius-Kuhnt“-Narbe) auftreten. Bis etwa 2000 existierte keine effiziente Therapie in der Behandlung der AMD. 2002 löste die photodynamische Therapie die Lasertherapie in der Behandlung der AMD ab, woraufhin sich 2005 die anti-VEGF-Therapie etablierte.

2.3.1 Trockene altersabhängige Makuladegeneration

Die trockene (atrophe) Form der altersabhängigen Makuladegeneration macht ca. 90 % der Krankheitsfälle aus, ist jedoch nur für etwa 5 bis 10 % der Erblindungen verantwortlich, welche durch die AMD verursacht werden. Die trockene AMD zeichnet sich durch einen langsam progredienten Verlust der Pigmentepithelzellen aus. Sie ist nicht schmerzhaft und führt in der Regel zu einer schrittweise einsetzenden Visusverschlechterung. In seltenen Fällen kann es jedoch auch zu rasch progredienten Verläufen kommen, wenn die Stelle des schärfsten Sehens (fovea centralis) betroffen ist. Klinisch zeigt sich die Sehstörung durch das Auftreten von „Metamorphopsien“ (Verzerrtsehen) und Visusverschlechterungen. (Damms und Guzek 2014, Dahlmann und Patzelt 2014, Burk und Burk 2014, Lang und Lang 2015, Holz et al. 2011).

2.3.2 Feuchte altersabhängige Makuladegeneration

Bei der feuchten AMD handelt es sich um eine besondere Verlaufsform, welche aus der trockenen AMD entstehen kann. Sie macht nur ca. 10% aller Krankheitsfälle aus, ist jedoch für etwa 90-95% aller AMD bedingten Erblindungen verantwortlich. Im Übergang von der trockenen zur feuchten AMD bilden sich chorioidale Neovaskularisationen (CNVs) aus, welche die Pigmentepithelzellschicht durchbrechen und zu Blutungen (Störungen der Blut-Retina-Schranke) und sog. Leckagen führen. In der klinischen Untersuchung zeigt sich das Vorhandensein von Neovaskularisationen durch das Auftreten von (Zentral-) skotomen (Dahlmann und Patzelt 2014). Es lässt sich nicht vorhersagen, ob

oder wann die trockene Form der AMD in die feuchte Form übergeht. Im weiteren Verlauf der feuchten AMD kommt es zum fibrotischen Umbau der Netzhaut und somit zu irreversiblen Netzhautschäden. Unbehandelt kann diese Form der Erkrankung somit innerhalb weniger Monate zur sog. „legalen Erblindung“ führen. Die AMD ist die am häufigsten zur Erblindung führende opthamalmologische Erkrankung in den entwickelten Ländern (Damms und Guzek 2014, Burk und Burk 2014, Lang und Lang 2015, Holz et al. 2011).

2.4 Visus

Unter dem Visus (*VA*, *visual acuity*) versteht man die Sehschärfe. Man berechnet den Visus mit $1/\text{individuelle Winkel-Sehschärfe}$, wobei die individuelle Winkel-Sehschärfe das Auflösungsvermögen ist, bei dem sich zwei Objekte noch als getrennt wahrnehmen lassen. Die normale Sehschärfe eines jungen Menschen liegt bei etwa 1,0-1,6, wohingegen die normale Sehschärfe im Alter auf ca. 0,6-1,0 zurückgeht. Der Visus ist abhängig von der Abbildungsqualität auf der Netzhaut. Die Abbildungsqualität ist wiederum von den „brechenden Medien“ (Hornhaut, Kammerwasser, Linse und Glaskörper) abhängig. Als diagnostische Untersuchungstechnik zur Bestimmung der Sehschärfe hat sich die Präsentation von Sehzeichen etabliert. Diese kann in Form von Zahlen- und Buchstabenreihen oder auch mittels „Landolt-Ringen“ oder „Snellen-Haken“ erfolgen. Bei den Landolt-Ringen handelt es sich um Ringe definierter Breite mit einer Öffnung. Der Patient wird gebeten, die Richtung der Öffnung aufzuzeigen. Diese kann in acht verschiedene Richtungen zeigen. Bei den Snellen-Haken handelt es sich um Sehzeichen in Form eines E's. Der Patient soll erkennen, in welche Richtung die Haken zeigen. Mit den meisten Sehtafeln lässt sich ein Visus von 0,05 bis 1,6 bestimmen. Als „Rohvisus“ wird der Visus bezeichnet, der ohne Korrektur (Brille, Kontaktlinsen) gemessen wird. Als „Korrekturvisus“ wird der Visus bezeichnet, der mit Korrektur (Brille, Kontaktlinse) gemessen wird. Die optische Korrektur mit der sich der beste Visus erzielen lässt, wird als „beste Korrektur“ bezeichnet. Darüber hinaus lässt sich zwischen dem Fernvisus und dem Nahvisus unterscheiden. Für die Bestimmung des Fernvisus muss der Patient standardisierte Sehtafeln aus 5 Metern Entfernung und für den Nahvisus aus 30 cm Entfernung erkennen. Der Fernvisus gilt im Rechtssinne als das Hauptkriterium für das Feststellen einer legalen Erblindung (Burk und Burk 2014, Dahlmann und Patzelt 2014, Lang und Lang 2015, Holz et al. 2011).

2.4.1. Visus in LogMAR

In unseren statistischen Auswertungen wurde der Visus in LogMAR dargestellt, da der klinisch erhobene Visus in Form einer Dezimalzahl für statistische Berechnungen nicht gut verwendet werden kann. LogMAR stellt den logarithmischen Kehrwert der Sehschärfe dar; ein logMAR von 0 bedeutet volle Sehschärfe. Diese Darstellung ist für statistische Auswertungen gut geeignet. Eine Darstellung in Buchstaben (letters)/ ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) wird oft in klinischen Studien verwendet.

2.5 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (*OCT, optical coherence tomography*) ist ein bildgebendes, optisches diagnostisches Verfahren. Es handelt sich dabei um eine nicht-invasive, schmerzlose und nur wenige Sekunden andauernde Untersuchungsmethode zur Darstellung der Netzhaut. Der Beginn der Anwendung des OCT im klinischen Alltag um 1995 hat zu einer deutlichen Verbesserung der Bildgebung in der Ophthalmologie beigetragen (Holz et al. 2011). Die ersten Prototypen des Spectral Domain (SD)-OCT wurden 2001 in den USA entwickelt und kamen wenige Jahre später auch auf den deutschen Markt. Das (SD)-OCT hat die Qualität der Bildgebung noch einmal stark verbessert. Bei der OCT-Untersuchung wird die Netzhaut in mehrere optische Schnitte zerlegt. Die Schnittbilder werden analog der Echographie erzeugt, nur mit Schallwellen anstatt Licht. Liegt eine AMD vor, so sind je nach Stadium der Erkrankung Drusen, Atrophiezeichen, subretinale Flüssigkeitsansammlungen, retinale Pigmentepithelabhebungen, Risse im retinalen Pigmentepithel, Narben und Blutungen im OCT sichtbar. Neben der initialen Diagnostik zur Feststellung einer AMD wird das OCT auch für die Verlaufskontrollen der Erkrankung verwendet. In der Ophthalmologie wird das OCT des Weiteren zur Diagnostik diabetischer Netzhauterkrankungen, venöser Verschlusskrankungen, Makulaforamen, der epiretinalen Gliose und Makulaödem sowie zur Glaukomdiagnostik und allgemein zur Ausschlussdiagnostik unklarer Sehverschlechterungen eingesetzt. (Dahlmann und Patzelt 2014, Burk und Burk 2014, Lang und Lang 2015, Holz et al. 2011)

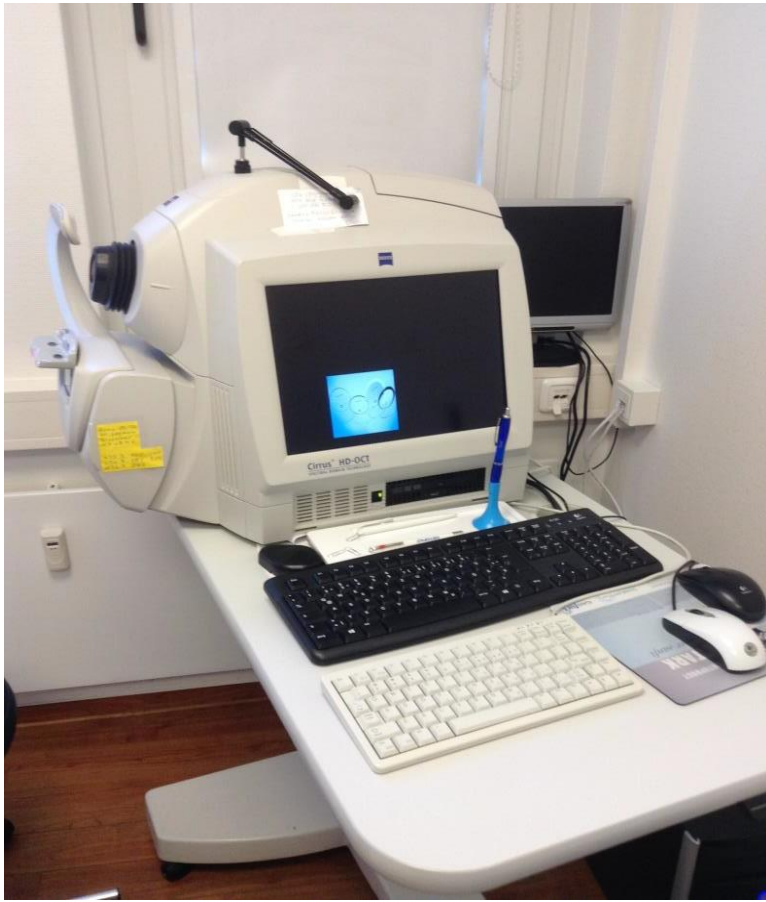


Abbildung 2: Fotografie des CIRRUS HD-OCT der Firma Zeiss (2011) (Frontalansicht)

2.6 Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie (FAG) ist Bestandteil der Basisdiagnostik der AMD. Dabei handelt es sich um ein invasives bildgebendes Verfahren. In der praktischen Anwendung wird der Farbstoff Fluoreszein (Natriumfluoreszein) mit 5 ml in 10%iger – oder 2 ml in 25% iger Lösung venös appliziert. „Fluoreszein - Natrium hat ein molekulares Gewicht von 376,27 Dalton und ist gut wasserlöslich“ (Holz et al. 2011). Durch seine molekularen Eigenschaften wird Fluoreszein durch die Einstrahlung von blaugrünem Licht in einer Wellenlänge von 465-490 nm stimuliert und sendet konsekutiv gelbgrünes Licht aus. Durch die Ansammlung von Fluoreszein in den retinalen Gefäßen werden diese sichtbar gemacht (Holz et al. 2011). Lichtfilternde Kameras können so das grüngelb dargestellte retinale Gefäßsystems abbilden. Bewertet wird das Zeitfenster zwischen der Injektion und dem Sichtbarwerden des Farbstoffes. In der sog. „Frühphase“ erleuchten zunächst die arteriellen Gefäße (10-20 Sekunden post injectionem) woraufhin der Farbstoff über das venöse Gefäßsystem abflutet. In der sog. „Spätphase“ kommt es durch die Abnahme der

Fluoreszenz zum Abdunkeln des Fundus. Diese Phase wird ca. 5 Minuten nach Applikation des Farbstoffes erreicht (Holz et al. 2011). Mit der Fluoreszenzangiographie lassen sich Neovaskularisationen und Leckagen gut lokalisieren. Fluoreszein wird renal eliminiert, weshalb bei niereninsuffizienten Patienten Vorsicht geboten ist (Holz et al. 2011). Weitere Einsatzgebiete des FAGs sind beispielsweise die Tumordiagnostik sowie die Diagnostik der diabetischen Retinopathie und alle weiteren Netzhauterkrankungen.



Abbildung 3: Fotografie der VISUSCAM 500 FAG (Firma Zeiss)



Abbildung 4: FAG-Bild einer ausgedehnten CNV mit Blutung bei AMD

2.7 Netzhaut

Die Netzhaut (*Retina*) ist ein mehrschichtiges Nervengewebe, welches als Projektionsfläche dient und Lichtreize ans Gehirn weiterleitet. Sie besteht (von außen nach innen) aus der Bruchmembran, der Pigmentepithelzellschicht, der Photorezeptorzellschicht (ca. 6 Mio. Zapfen-, und 110-120 Mio. Stäbchenzellen, 1. Neuron), der Interneuronzellschicht (Horizontal-, Bipolar-, sowie amakrine Zellen, 2. Neuron), der Ganglienzellschicht (ca. 1 Mio. Ganglienzellen, 3. Neuron) und der Grenzmembran. Die lichtempfindlichen Photorezeptoren wandeln das Licht in Nervenimpulse um und geben diese weiter an die Interneurone (Horizontal-, Bipolar- und amakrine Zellen). Diese geben die Signale an die Ganglienzellen weiter, welche über ihre Axone die Signale über die Netzhaut hinaus weiterleiten. Von außen wird die Netzhaut von der Aderhaut (Choroidea) und von innen vom Glaskörper (*corpus vitreum*) begrenzt. Die Sehnervenpapille (*papilla nervi optica*, ca. 15° nasal der Fovea centralis lokalisiert) stellt den sichtbaren Beginn des Sehnervs da. Dieser enthält die Nervenfasern der Ganglienzellschicht. Etwa 800.000-1 Mio. Nervenfasern bilden den Sehnerv. Dort wo die Nervenfasern aus dem Augapfel austreten befinden sich keine Photorezeptoren. In diesem Bereich ist somit keine Sehfunktion möglich. Er wird

demnach als „blinder Fleck“ bezeichnet und befindet sich ca. 15° temporal der Fovea centralis im Gesichtsfeld. Die Blutversorgung der Netzhaut erfolgt über ein Gefäßnetz aus Venolen und Arteriolen. Diese werden durch die venae ophthalmicae (Abfluß venösen Blutes) sowie der A. centralis retinae (innere, neuronale Schichten) und die Choroidea (äußere Schichten: Photorezeptoren und retinales Pigmentepithel) versorgt. Ein im Zentrum der Netzhaut befindliches Gebiet von ca. 5 mm Größe ist gänzlich gefäßfrei und wird als „gelber Fleck“ (macula lutea) bezeichnet. Die Gelbfärbung entsteht durch dort befindliche Carotinoide, welche UV-Licht filtern und so die Netzhautzellen vor phototoxischen Schäden schützen. In der Mitte der macula lutea befindet sich die fovea centralis (Vertiefung, Eindellung, Sehgrube). Diese ist ca. 1,5 mm groß und besteht nur aus Zapfenzellen. Hier befindet sich die Stelle des „schärfsten“ Sehens. Eine Schädigung der Macula lutea, wie sie beispielsweise durch die AMD verursacht werden kann, hat somit großen Einfluß auf die Sehschärfe (Damms und Guzek 2014, Dahlmann und Patzelt 2014, Burk und Burk 2014, Lang und Lang 2015, Holz et al. 2011).

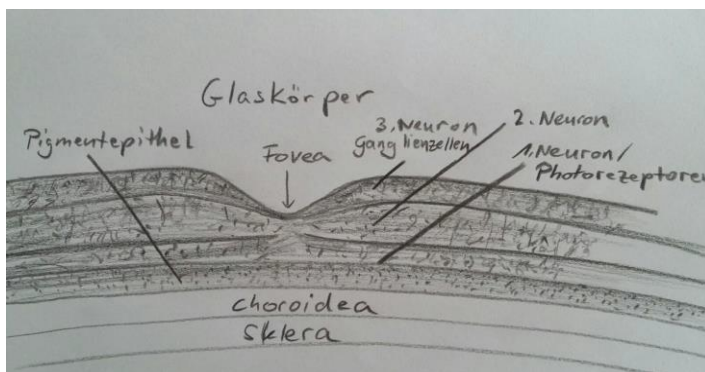


Abbildung 5: Skizzierte Darstellung der Zellschichtung der Retina im OCT

v. o. n. u.: Glaskörper (Corpus vitreum), 3. Neuron (Ganglienzellschicht), 2. Neuron (Amakrine-, Horizontal-, und Bipolarzellschicht), 1. Neuron (Photorezeptorzellschicht, Pigmentepithelzellschicht, Choroidea, Sklera).

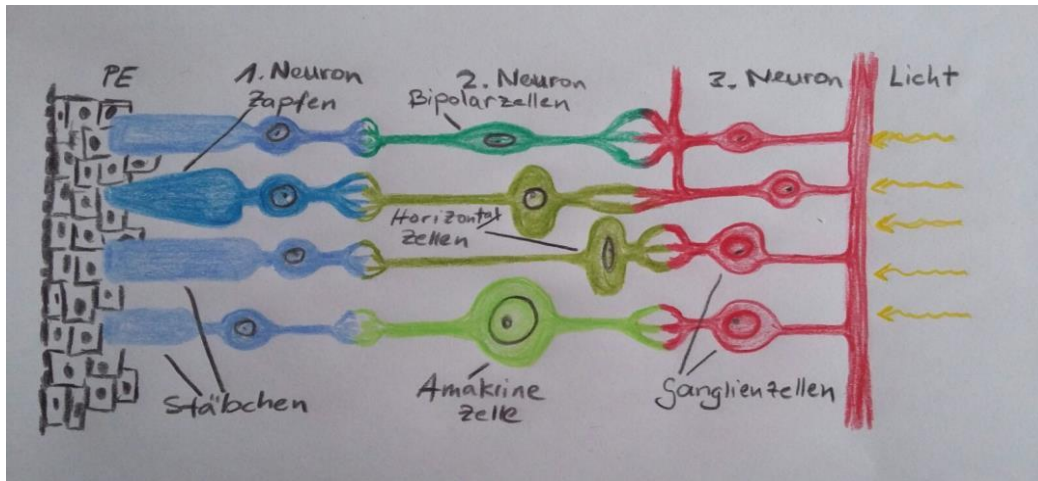


Abbildung 6: Skizzierte Darstellung der neuronalen Verschaltung der retinalen Nervenzellen

v.r.n.l.: gelb: Lichteinfall, rot: 3. Neuron (Ganglienzellen und ihre Axone), grün: 2. Neuron (Amakrine-, Horizontal-, und Bipolarzellen), blau: 1. Neuron (Photorezeptorzellen: Stäbchen-, und Zapfenzellen), schwarz: Pigmentepithel (PE).

2.7.1. Klinische Veränderungen der Netzhaut bei AMD

Im Zuge der AMD entsteht durch das vermehrte Aufkommen von Lipofuszeinen und den Rückgang von Melanosomen ein „blasser“ Fundus (Holz et al. 2011). Die Ablagerung von Lipofuszeinen zeigt sich in den leuchtend gelben „Drusen“. Durch eine Hyperaktivität des Pigmentepithels entstehen Hypo- und Hyperpigmentierungen. Die Neovaskularisationen lassen sich klinisch zumeist nicht direkt erkennen. Sie fallen überwiegend durch indirekte Zeichen, wie retinale Blutungen und Ödembildungen auf. Im Spätstadium der AMD zeigt sich die Retina Blut unterlaufen an vielen Stellen dunkelrot bis schwarz und letztlich, bedingt durch den fibrotischen Umbau des Bindegewebes, grau (**Abbildungen 7-9**).



Abbildung 7: Farbfoto eines Augenhintergrundes des linken Auges einer AMD-Patientin mit frischer Blutung prä VEGF-Inhibitor-Therapie (Visus 0,1)



Abbildung 8: Farbfoto des Augenhintergrundes des linken Auges der selben AMD-Patientin post VEGF-Inhibitor Therapie (Visus 0,8)



Abbildung 9: Farbfoto des Augenhintergrundes des rechten Auges der selben Patientin im fortgeschrittenen Stadium einer AMD mit fibrotischem Umbau und Junius-Kuhnt Narbe

Die drei Augenhintergrund-Bilder sowie das FAG-Bild durften mit freundlicher Genehmigung einer anonym verbleibenden Patientin in dieser Arbeit verwendet werden

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Interventionen fanden im Augen OP-Zentrum einer großen Gemeinschaftspraxis für Augenheilkunde in Wedel bei Hamburg statt, welche auf die Therapie der feuchten AMD spezialisiert ist. Der VEGF-Inhibitor Ranibizumab (Lucentis ®) wurde von der Firma Novartis und der VEGF-Inhibitor Aflibercept (Eylea ®) von der Firma Bayer Regeneron bezogen. Die intravitrealen Injektionen erfolgten, nach drei initialen monatlich erfolgten Injektionen (sog. „upload“-Phase), bei beiden Medikamenten nach dem PRN- Schema. Die Applikationen beider Medikamente erfolgten im Zeitraum von Januar 2010 bis Oktober 2016 im Augen-OP-Zentrum der o.g. Gemeinschaftspraxis. Die Auswahl der Medikamente erfolgte nach dem Zufallsprinzip (randomisiert). Die Einschlusskriterien für die retrospektive Auswertung wurden wie folgt festgelegt: Im Zeitraum der anti-VEGF-

Therapie fanden keine Behandlerwechsel sowie auch keine andersartigen visus-verändernden Therapiemaßnahmen statt. Als alleinige Therapieindikation galt die Diagnose exsudative AMD und Patienten mit einer anti-VEGF-Vorbehandlung wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3.2 Patientenpopulation

Das Patientenkollektiv umfasste 124 Patienten, 73 weiblich, 51 männlich, im Alter von 59-98 Jahren ($M = 81,23$; $SD = 7,34$). Insgesamt wurden 151 Augen behandelt (63 Augen mit Ranibizumab (Lucentis®) und 88 Augen mit Aflibercept (Eylea®). 27 Patienten wurden an beiden Augen therapiert. Die Verteilung von Alter, Geschlecht und Medikation für die Patienten und Augen ist in **Tabelle 1 und 2** dargestellt.

Tabelle 1. Deskriptive Statistiken für Alter nach Patienten und Augen

	Min	Max	M	SD	n
Alter					
Patienten	59	98	81,23	7,34	124
Augen	59	98	81,24	7,11	151

Anmerkung: Min = Minimum; Max = Maximum; M = arithmetischer Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobengröße

Tabelle 2. Verteilung der Patienten und Augen auf Geschlecht und Medikation

	Geschlecht		Medikation	
	Männlich	Weiblich	Lucentis®	Eylea®
Patienten	51 (41%)	73 (59%)	54 (44%)	70 (56%)
Augen	61 (40%)	90 (60%)	63 (42%)	88 (58%)

3.3 Besonderheiten der Studie

Es handelte es sich bei dem Patientenkollektiv um ein nicht durch Zuweiser vorselektiertes Patientenkollektiv aus dem ambulanten Setting. Die Patienten konnten bereits kurz

nach Auftreten der Beschwerden diagnostiziert und therapiert werden. Die Anzahl der Patientenaugen war auf beide Medikamentengruppen relativ gleichmäßig verteilt ($N=63:88$).

3.4 Limitierungen der Studie

Bei der Studie handelte es sich um eine retrospektive Studie. Die Patienten konnten nicht immer in einem einheitlichen Kontrollintervall nachuntersucht oder exakt nach vorgegebenem Therapieschema behandelt werden.

3.5 Visusmessungen

Der Visus wurde als sog. Fernvisus bestimmt. Hierbei werden den Patientin in einer Entfernung von fünf Metern Sehtafeln mit Zahlenreihen in abnehmender Schriftgröße dargeboten. Eine Zeile galt dann als korrekt gelesen, wenn 5/5 der Zahlen richtig erkannt wurden. Der Visus wurde jeweils als bestkorrigierter Visus (BCVA) gemessen. Dies bedeutet, dass der Visus mit jeweils optimaler Refraktion ermittelt wurde und nicht als Rohvisus (ohne Korrektur) bestimmt wurde.

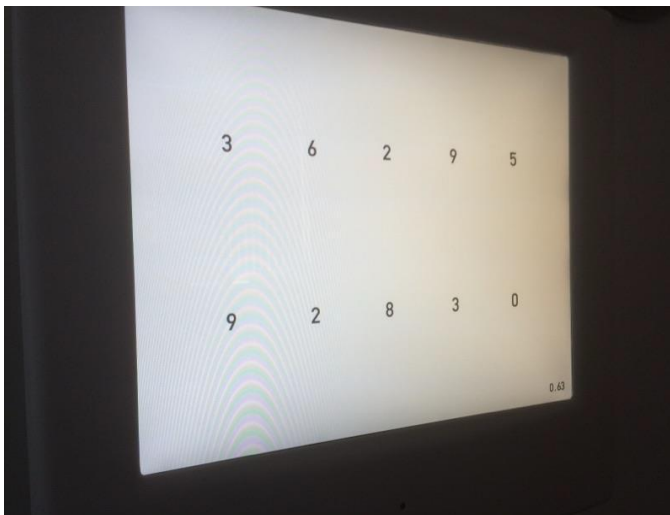


Abbildung 10: Sehzeichenprojektion, Zahlenreihen

3.6 OCT-Messungen

Die OCT-Messungen erfolgten mit dem CIRRUS HD-OCT (Firma ZEISS). Es wurde sowohl die durchschnittliche als auch die zentrale Netzhautdicke ermittelt. Die durchschnittliche Netzhaut wird aus dem Durchschnitt der gesamten Netzhaut berechnet.

Technisch erfolgten die Bild-Darstellungen als sog. „volume scan“ mit 5 Linien. Aus den 3-dimensionalen OCT-Bildern ließen sich sog. Dickenkarten abbilden. Diese Aufnahmen wurden digital gespeichert und standen somit auch für spätere Verlaufsuntersuchungen zur Verfügung.

3.7 Statistische Auswertungen

Die Datenerhebung erfolgte mittels Excel und die statistischen Auswertungen mittels SPSS (Version 24). Die statistischen Auswertungen erfolgten im Wesentlichen über Kovarianzanalysen mit wiederholten Messungen (repeated Measures ANCOVA). Es wurden Wilks λ s und F-Werte als Indikator für die Bewertung der Effekte herangezogen sowie partielle Eta-quadrat-Werte als standardisierte Effektgrößen um den jeweiligen Einfluss der Zwischensubjektfaktoren (Medikament, initiale zentrale Netzhautdicke, Visuswerte) zu ermitteln. Partielle Eta-Quadrat-Werte (η^2) unter 0.06 stehen für einen kleinen Effekt, Eta-Quadrat-Werte zwischen 0.06 und 0.14 stehen für einen mittleren Effekt und Eta-Quadrat-Werte über 0.14 stehen für einen großen Effekt. Die Signifikanz wurde anhand von p-Werten ermittelt. Hierbei wurde ein p-Wert kleiner 0,05 (5%) als signifikant angesehen. Als ergänzende Analyse wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um zu ermitteln, ob die Anzahl der Injektionen mit der Veränderung der initialen Netzhautdicke oder-/und der Visuswerte korreliert.

4 Ergebnisse

4.1 Einhaltung des Therapieschemas mit initialer „upload“-Phase

Nach dem Therapieplan sollte der upload innerhalb der ersten drei Monate stattfinden. Dabei sollten die ersten drei Injektionen mit einem Abstand von jeweils einem Monat zueinander erfolgen. Um die Einhaltung dieses Therapieschemas für die untersuchten Augen zu überprüfen wurde untersucht, ob die ersten drei Injektionen im korrekten zeitlichen Abstand erfolgten. Dabei wurde eine Toleranzgrenze von einer Woche je Injektion zugelassen. Ein Auge wurde also als korrekt therapiert gewertet, wenn die zweite Injektion innerhalb von 3-5 Wochen nach der ersten Injektion erfolgte. Gleichzeitig musste auch die dritte Injektion mit einem Abstand von 3-5 Wochen zur zweiten Injektion erfolgen. Wurde von diesem Zeitplan abgewichen, dann wurde das Auge als „nicht nach Schema“ therapiert gewertet. Anhand dieser Kriterien wurden 50 Augen nach Schema

therapiert, während bei 101 Augen das Schema nicht exakt eingehalten wurde. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Einhaltung des Therapieschemas ggf. eine Rolle für den Therapieerfolg spielte. Daher wurde in einem weiteren Schritt geprüft, ob es Unterschiede in der Einhaltung des Schemas zwischen den Medikamenten gab. Hierfür wurden Chi-Quadrat Unabhängigkeitstests verwendet. Die Ergebnisse dieses Tests sind in **Tabelle 3** dargestellt. Hier zeigte sich, dass keine Abhängigkeit zwischen Medikation und Einhaltung des Therapieschemas besteht, $\chi^2(1) = 0,002$, $p = 0,96$. Weiterhin wurde durch t-Tests untersucht, ob sich nach Therapieschema therapierte Augen unterschieden zu Augen, die nicht nach Schema behandelt wurden. Augen nach Therapieschema unterschieden sich weder bezüglich der initialen Netzhautdicke noch hinsichtlich der initialen Visuswerte, dargestellt in LogMAR, gegenüber Augen die nicht nach Schema behandelt wurden, $ts(149) < 0,20$, $ps > 0,84$ (**Tabelle 4**).

Tabelle 3. Test für Abhängigkeit zwischen Medikation und Einhaltung des Therapieschemas

	Einhaltung Therapieschema		χ^2	p
	Ja	Nein		
Medikation			0,002	0,96
Lucentis®	29 (33%)	59 (67%)		
Eylea®	21 (33%)	42 (67%)		

Anmerkung: Prozentwerte in Klammern beziehen sich auf die Anteilswerte je Medikamentengruppe; χ^2 = Test-Wert für Chi-Quadrat Unabhängigkeitstest mit $df = 1$

Tabelle 4. t-Tests sowie Mittelwerte und Standardabweichungen für initiale OCTz- und LogMAR-Werte aufgeteilt nach Einhaltung des Therapieschemas.

	Einhaltung Therapieschema						<i>t</i>	<i>p</i>
	Ja			Nein				
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>		
OCTz: Baseline	313,79	128,58	50	313,32	91,63	101	0,19	0,85
LogMAR: Baseline	0,71	0,33	50	0,70	0,32	101	0,04	0,97

Anmerkung: Min = Minimum; Max = Maximum; M = arithmetischer Mittelwert; SD = Standardabweichung; n = Stichprobengröße

Fazit:

Die Einhaltung des vorgegebenen Therapieschemas im Sinne von einer korrekten „upload“-Phase wurde überwiegend nicht erreicht. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Nicht-Einhalten und Einhalten des korrekten Therapieregimes hinsichtlich Ausgangsvisus, Medikation oder initialer Netzhautdicke; somit ist die Nicht-Einhaltung des Therapieregimes auf alle beobachteten Augen gleich verteilt.

4.2 Ausmaß des Therapieerfolges nach 12 Monaten

Einen ersten Überblick über den durchschnittlichen Therapieerfolg und die Anzahl der verwendeten Injektionen nach 12 Monaten verschafft **Tabelle 5**. Die zentrale Netzhautdicke verbesserte sich nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline um -55,37 (95% KI: -70,31 bis -40,43). Der LogMAR-Wert verbesserte sich nach 12 Monaten im Vergleich zur Baseline um -0,06 (95% KI: -0,10 bis -0,02). Die durchschnittliche Anzahl der Injektionen betrug $M = 5,64$ (95% KI: 5,36 bis 5,93). Die durchschnittliche Veränderung der zentralen Netzhautdicke sowie die Anzahl der Injektionen, aufgeteilt nach den initialen Netzhautdicken, ist in **Abbildung 11** dargestellt. Die durchschnittliche Veränderung der Visuswerte, dargestellt in LogMAR, sowie die Anzahl der Injektionen, jeweils aufgeteilt nach den initialen Visuswerten in LogMAR, ist in **Abbildung 12** dargestellt. **Abbildung 13** zeigt eine Aufteilung nach Medikation. Aufgrund der dünnen Datenlage und zu stark

abweichenden Therapieverläufe in den einzelnen Medikamentengruppen ist eine aussagekräftige statistische Auswertung der Aufteilung nach Medikation leider nicht möglich und dient hier lediglich der Veranschaulichung.

Tabelle 5. Durchschnittlicher Therapieerfolg und Anzahl der Injektionen nach 12 Monaten

	<i>M</i>	95% Konfidenzintervall		<i>SD</i>
		Untergrenze	Obergrenze	
OCTz: Veränderung Monat 12 zu				
Baseline	-55,37	-70,31	-40,43	92,93
LogMAR: Veränderung Monat 12 zu				
Baseline	-0,06	-0,10	-0,02	0,26
Anzahl Injektionen	5,64	5,36	5,93	1,79

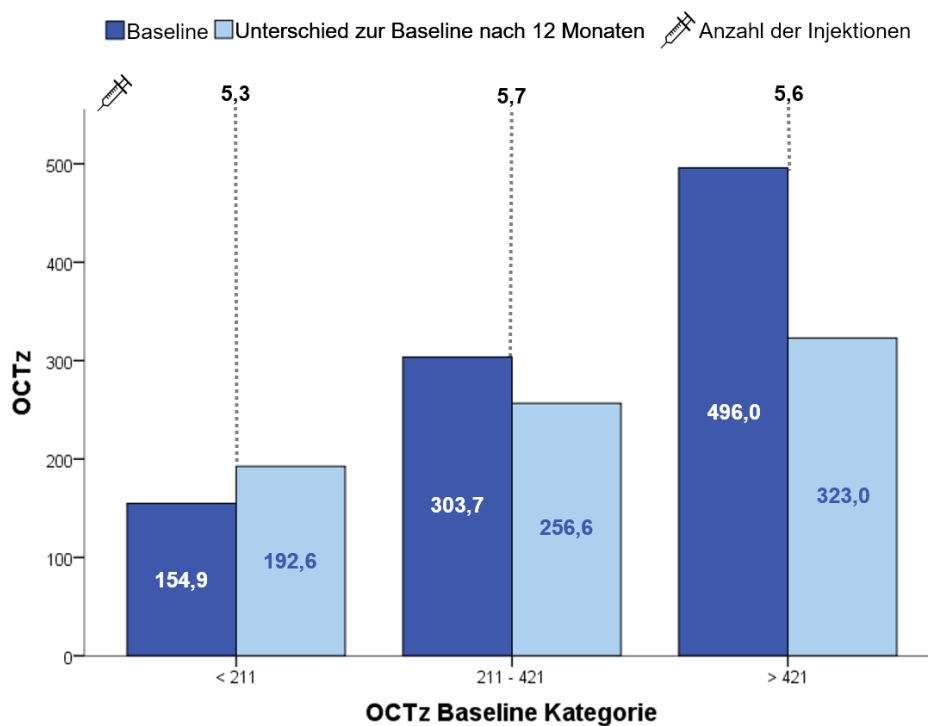


Abbildung 11: Zentrale Netzhautdicke (OCTz) zur Baseline und nach 12 Monaten sowie Anzahl der Injektionen bis Monat 12 aufgeteilt nach OCTz Baseline (für <211 µm: $n = 17$; für 211-241 µm: $n = 112$; für >421 µm: $n = 22$).

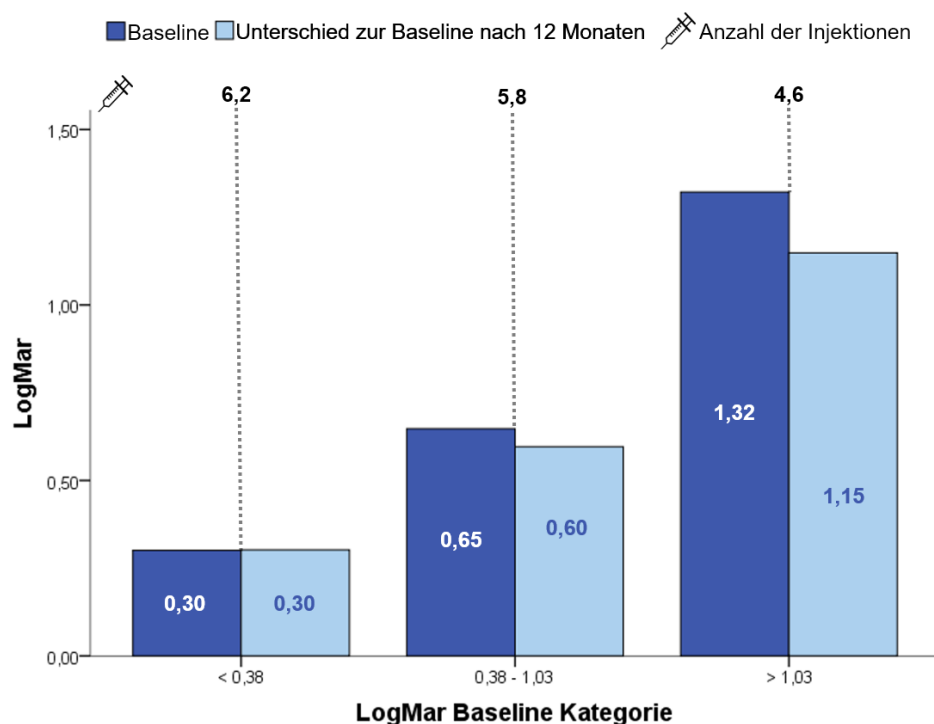


Abbildung 12: Logarithmierter Kehrwert der Sehschärfe (LogMAR) zur Baseline und nach 12 Monaten sowie Anzahl der Injektion bis Monat 12 aufgeteilt nach LogMAR Baseline (für <0,38: $n = 12$; für 0,38-1,03: $n = 120$; für >1,03: $n = 19$).

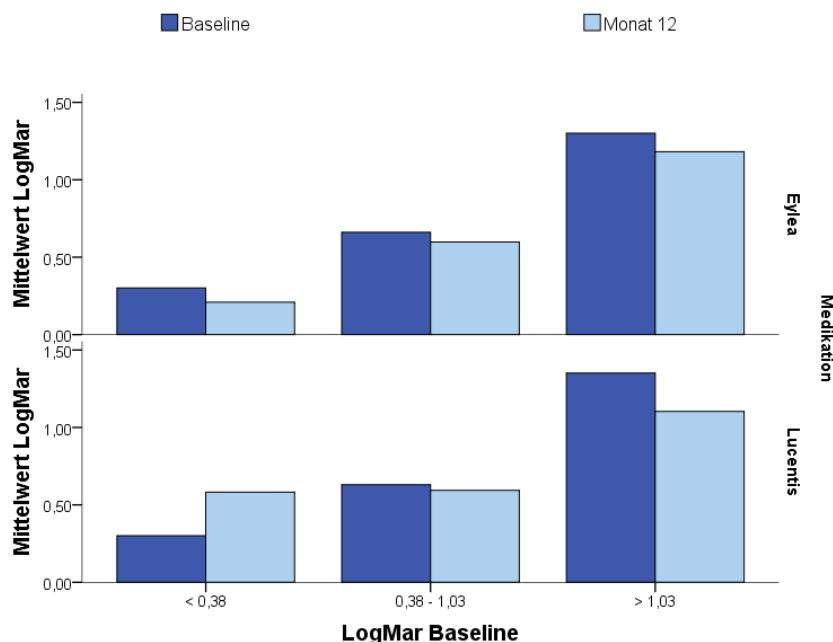


Abbildung 13: Logarithmierter Kehrwert der Sehschärfe (LogMAR) zur Baseline und nach 12 Monaten aufgeteilt nach LogMAR Baseline und Medikation. (Eylea: für <0,38: $n = 9$; für 0,38-1,03: $n = 68$; für >1,03: $n = 11$; Lucentis: für <0,38: $n = 3$; für 0,38-1,03: $n = 52$; für >1,03: $n = 8$).

4.3 Entwicklung der zentralen Netzhautdicke im Therapieverlauf

Um die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke im Therapieverlauf über 12 Monate in Abhängigkeit von Medikation, initialer Netzhautdicke und Einhaltung des Therapieschemas zu untersuchen wurde eine Kovarianzanalyse mit wiederholten Messungen durchgeführt. Dabei wurde die zentrale Netzhautdicke als abhängige Variable behandelt. Die Medikation (Eylea ® oder Lucentis ®), die initiale Netzhautdicke sowie die Einhaltung des Therapieschemas wurden als unabhängige Variablen behandelt. Die Analyse zeigte, dass der zeitliche Verlauf (Therapieverlauf über den Zeitraum von 12 Monaten) einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke hatte, *Wilks* $\lambda = 0,63$, $F(11, 137) = 7,24$, $p < 0,001$, *partielles* $\eta^2 = 0,37$. Neben der „zeitlichen Komponente“ wurde die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke auch durch die initiale Netzhautdicke signifikant beeinflusst, *Wilks* $\lambda = 0,51$, $F(11, 137) = 12,16$, $p < 0,001$, *partielles* $\eta^2 = 0,49$. Zudem war der zeitliche Verlauf auch signifikant abhängig von der Einhaltung des vorgegebenen Therapieschemas, *Wilks* $\lambda = 0,85$, $F(11, 137) = 2,13$, $p = 0,02$, *partielles* $\eta^2 = 0,15$. Die Wahl des Medikamentes hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Netzhautdicke im Therapieverlauf, *Wilks* $\lambda = 0,95$, $F(11, 137) = 0,70$, $p = 0,84$, *partielles* $\eta^2 = 0,05$. Die signifikanten Einflüsse auf die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke wurden mithilfe einer Trendanalyse näher untersucht. Die Ergebnisse für diese post-hoc Tests sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6. Trendanalyse für den Verlauf der zentralen Netzhautdicke

		F	df 1	df 2	p	Part. η^2
Monat	Linear	14,38	1	147	< 0,001	0,09
	Quadratisch	53,49	1	147	< 0,001	0,27
	Kubisch	11,73	1	147	< 0,001	0,07
Monat*Baseline	Linear	24,34	1	147	< 0,001	0,14
	Quadratisch	81,65	1	147	< 0,001	0,36
	Kubisch	22,28	1	147	< 0,001	0,13
Monat*Schema	Linear	2,85	1	147	0,09	,02
	Quadratisch	0,07	1	147	0,80	< 0,001
	Kubisch	2,37	1	147	0,13	,016

Anmerkung: Monat kennzeichnet Tests auf Trends im allgemeinem zeitlichen Verlauf; Monat*Baseline kennzeichnet Tests für die Monat*Baseline Interaktion (wird der zeitliche Verlauf durch die Baseline beeinflusst?); Monat*Schema kennzeichnet Tests für die Monat*Schema Interaktion (wird der zeitliche Verlauf durch die Einhaltung des Schemas beeinflusst?); Lineare Trends bezeichnen linear stetige Verläufe ($y = a + b \cdot x$); Quadratische Trends zeichnen sich kurvenartige Verläufe aus ($y = a + b \cdot x + c \cdot x^2$); Kubische Trends zeichnen sich durch wellenartige Verläufe aus („Doppelkurve“; $y = a + b \cdot x + c \cdot x^2 + d \cdot x^3$).

„Lineare“ Verläufe zeigen einen konstanten /stetigen Verlauf, wohingegen „kubische“ und „quadratische“ Verläufe „kurvenartig“ sind und hier „rasche Entwicklungen“ aufzeigen welche sich im weiteren Verlauf stabilisieren. Quadratische Verläufe zeichnen sich wie ein „U“, wohingegen kubische Verläufe „wellenartig“ aussehen.

Die Trendanalyse offenbarte deutliche Unterschiede bei den Effektgrößen (partielles η^2) für die verschiedenen Arten von Verläufen. Die größte Effektgröße wies dabei der quadratische Trend auf. Es zeigte sich also, dass sich die Entwicklung der Netzhautdicke im zeitlichen Verlauf statistisch am ehesten durch eine „quadratische“ Kurve beschreiben ließ, $F(1, 147) = 53,49$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,27$. Hier wird deutlich, dass es eine

starke Reduzierung der zentralen Netzhautdicke nach den ersten Monaten gibt (initial rasche Entwicklung). In den folgenden Monaten stabilisiert sich die zentrale Netzhautdicke (stabiler Verlauf). Der allgemeine zeitliche Verlauf für die Entwicklung der initialen Netzhautdicke ist in **Abbildung 14** dargestellt.

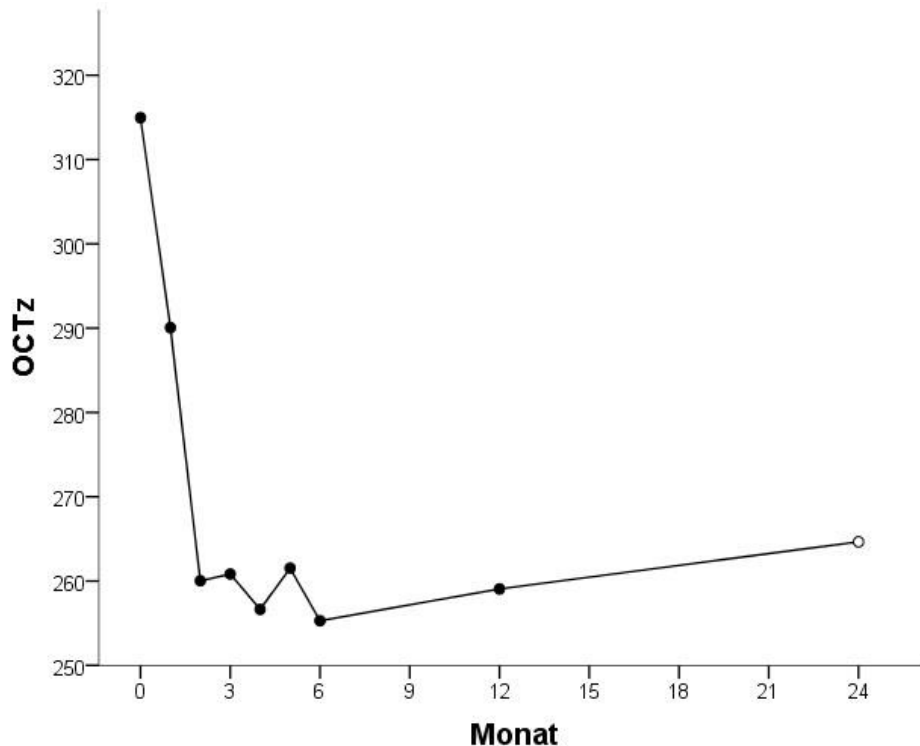


Abbildung 14: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (OCTz). Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).

Weiterhin zeigte sich, dass der Therapieverlauf von der initialen zentralen Netzhautdicke signifikant beeinflusst wurde. Dieser Einfluss konnte ebenfalls am besten durch „quadratische“ Kurven beschrieben werden, $F(1, 147) = 81,65$, $p < 0,001$, $\text{partielles } \eta^2 = 0,36$. Der Effekt der initialen Netzhautdicke auf die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke im Therapieverlauf wird in **Abbildung 15** dargestellt.

Insgesamt kommt es bei initial sehr hohen Netzhautdickewerten insbesondere zu Beginn unter hochfrequenter anti-VEGF-Therapie zu einer starken Abnahme der Netzhautdicke die sich nach 1-2 Jahren wieder leicht zurückbildet. Bei mittelhohen Netzhautdickewerten zeigt sich zu Beginn ebenfalls eine Abnahme der Netzhautdicke, allerdings nicht ganz so stark wie in der Kohorte mit initial sehr hohen Netzhautdickewerten. In der Kohorte mit

einer initialen Netzhautdicke unter $211\mu\text{m}$ zeigt sich paradoxerweise, insbesondere initial unter hochfrequenter anti-VEGF-Therapie, sogar eine Zunahme der Netzhautdicke. Der Vollständigkeit halber ist in **Abbildung 16** noch einmal eine Aufsplitterung auf die Medikation dargestellt. Aufgrund der zu geringen Fallzahl für eine zuverlässige statistische Gegenüberstellung der zwei Medikamente dient der Vergleich der Medikamente auch hier nur der Veranschaulichung.

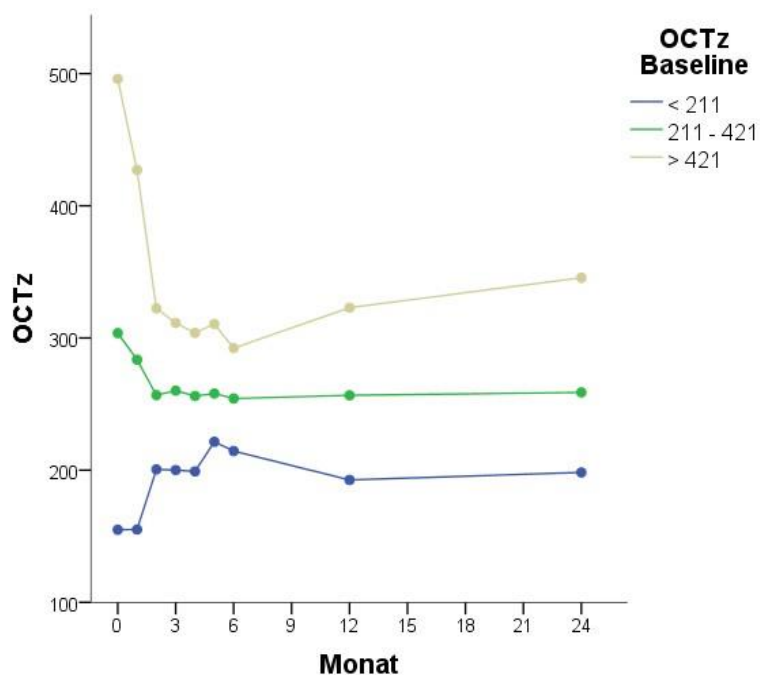


Abbildung 15: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (OCTz) aufgeteilt nach OCTz Baseline. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).

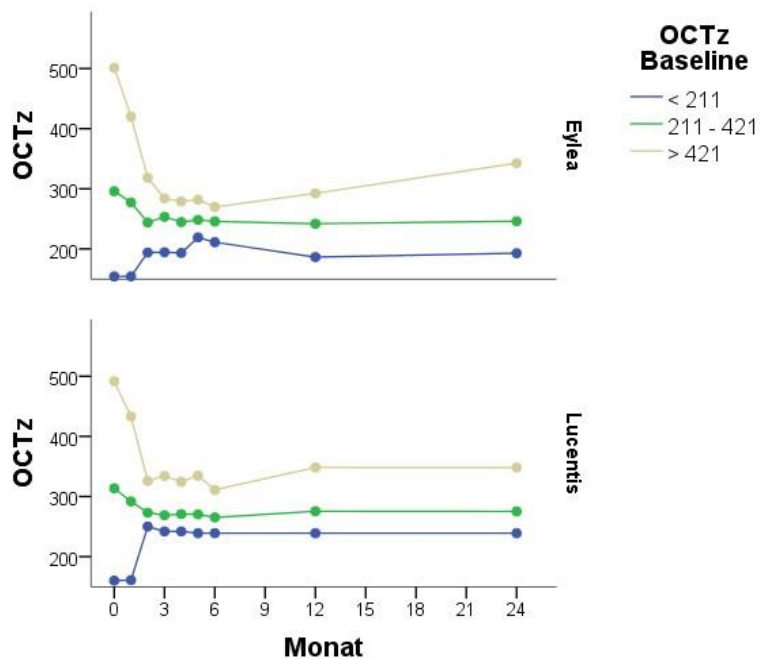


Abbildung 16: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (OCTz) aufgeteilt nach OCTz Baseline und Medikation. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).

Bezüglich der Einhaltung des Therapieschemas, ergab die Trendanalyse keinen zuverlässigen Einfluss auf die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke im Verlauf, $F_s (1, 146) < 2,85$, $ps > 0,09$. Während der multivariate Test über alle Messzeitpunkte (Hauptanalyse) also zuvor einen signifikanten Einfluss der Einhaltung des Therapieschemas auf das Ergebnis nachgewiesen hatte, konnte die genaue Art dieses Einflusses nicht zuverlässig durch post-hoc Tests (Folgetests) bestimmt werden. Die Gegenüberstellung der exakt nach Schema und nicht korrekt nach Schema therapierten Augen bezogen auf die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke im zeitlichen Verlauf ist in **Abbildung 17** dargestellt. Die Abbildung legt die Vermutung nahe, dass sich die zentrale Netzhautdicke bei einer Therapie nach Schema erwartungsgemäß schneller verringert. Allerdings zeigte sich auch bei nach Schema behandelten Augen eine Verschlechterung der Netzhautdicke nach 12 Monaten.

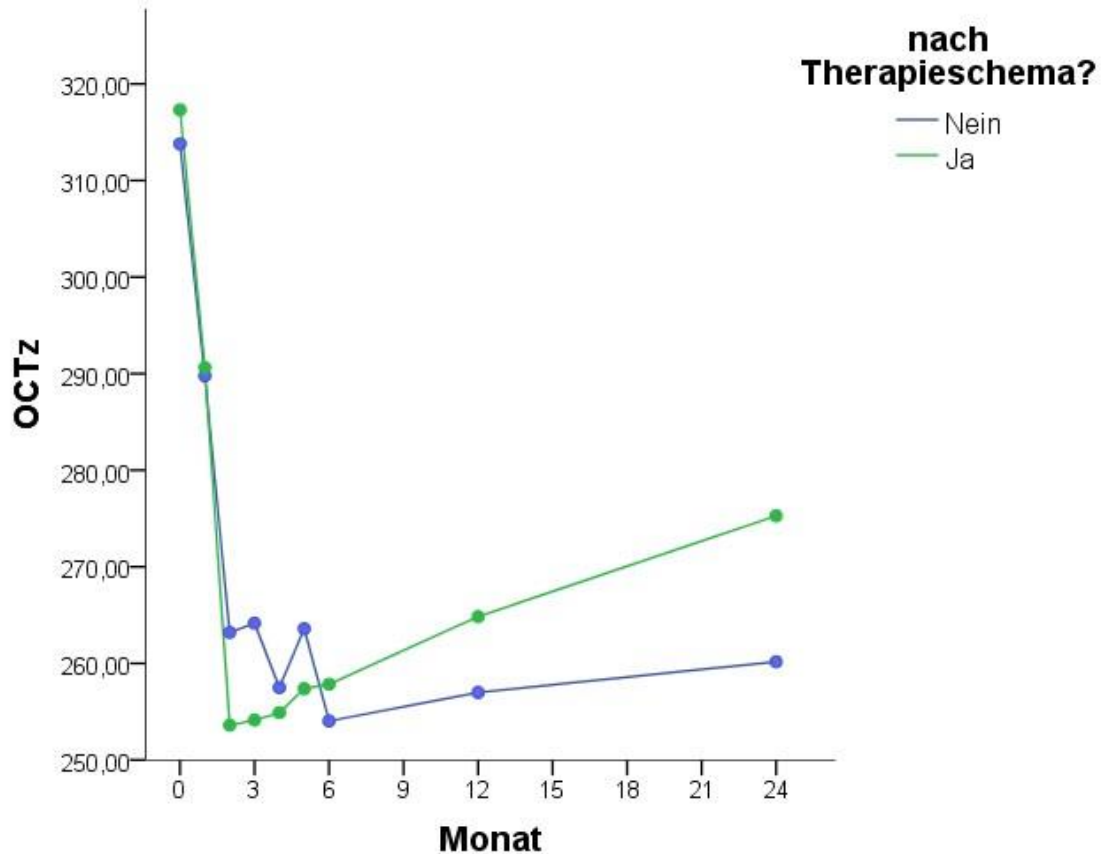


Abbildung 17: Verlauf der zentralen Netzhautdicke (OCTz) aufgeteilt nach Einhaltung des Schemas. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei Patienten, die nach Therapieschema behandelt wurden, die Verbesserung der OCTz-Werte möglicherweise schneller statt fanden. Für Patienten mit hohen initialen OCTz-Werten fand gerade in den ersten Monaten eine deutlichere Verbesserung der OCTz-Werte statt als für Patienten mit mittelhohen initialen OCTz-Werten. Für Patienten mit niedrigen initialen OCTz-Werten ließ sich dagegen sogar eine Verschlechterung der OCTz-Werte beobachten.

4.4 Zeitlicher Verlauf der Visuswerte (LogMAR)

Um die Entwicklung der Visuswerte in LogMAR in Abhängigkeit von Medikation, initialen Visuswerten und Einhaltung des Therapieschemas zu untersuchen wurde eine Kovarianzanalyse mit wiederholten Messungen durchgeführt. Dabei wurden die LogMAR Werte als abhängige Variable behandelt. Analysiert wurde hierbei der Verlauf der logMAR Werte innerhalb der ersten 12 Monate. Die Medikation (Eylea® oder Lucentis®),

die initialen logMAR Werte sowie die Einhaltung des Therapieschemas wurden als unabhängige Variablen behandelt. Die Analyse zeigte, dass der Therapieverlauf über den Zeitraum von 12 Monaten nur einen marginal signifikanten Einfluss auf die LogMAR-Werte hatte, *Wilks* $\lambda = 0,88$, $F(11, 137) = 1,72$, $p = 0,08$, *partielles* $\eta^2 = 0,12$. Die Entwicklung der Visuswerte in logMAR im Therapieverlauf wurde jedoch noch von der initialen Höhe der Visuswerte in LogMAR beeinflusst, *Wilks* $\lambda = 0,86$, $F(11, 137) = 2,12$, $p = 0,02$, *partielles* $\eta^2 = 0,15$. Initial schlechte Visuswerte zeigten einen sehr schnellen Anstieg unter Therapie. Keinen Einfluss auf die Entwicklung der Visuswerte im Therapieverlauf hatte dagegen die Wahl des Medikamentes, *Wilks* $\lambda = 0,87$, $F(11, 137) = 0,87$, $p = 0,57$, *partielles* $\eta^2 = 0,07$ und die Einhaltung des Therapieschemas, *Wilks* $\lambda = 0,91$, $F(11, 137) = 1,30$, $p = 0,23$, *partielles* $\eta^2 = 0,09$. Sowohl der Therapieverlauf als auch der Einfluss der initialen logMAR-Werte auf den Therapieverlauf wurde durch eine Trendanalyse näher untersucht. Die Ergebnisse für diese post-hoc (Folge-) Tests sind in **Tabelle 7** dargestellt.

Tabelle 7. Trendanalyse für den Verlauf der LogMAR-Werte

		F	df 1	df 2	p	Part. η^2
Monat	Linear	0,66	1	147	0,42	0,004
	Quadratisch	0,20	1	147	0,66	0,001
	Kubisch	4,53	1	147	0,03	0,03
Monat*Baseline	Linear	0,62	1	147	0,43	0,004
	Quadratisch	3,34	1	147	0,07	0,02
	Kubisch	14,20	1	147	< 0,001	0,09

Anmerkung: Monat kennzeichnet Tests auf Trends im allgemeinem zeitlichen Verlauf; Monat*Baseline kennzeichnet Tests für die Monat*Baseline Interaktion (wird der zeitliche Verlauf durch die Baseline beeinflusst?); Lineare Trends bezeichnen linear stetige Verläufe ($y = a + b*x$); Quadratische Trends zeichnen sich kurvenartige Verläufe aus ($y = a + b*x + c*x^2$); Kubische Trends zeichnen sich durch wellenartige Verläufe aus („Doppelkurve“; $y = a + b*x + c*x^2 + d*x^3$).

Die Trendanalyse zeigte, dass sich der zeitliche Verlauf (Therapieverlauf über 12 Monate) am ehesten durch eine "kubische Doppelkurve" beschreiben ließ, $F(1, 147) = 4,53$, $p < 0,03$, *partielles* $\eta^2 = 0,03$. Der allgemeine zeitliche Verlauf ist in **Abbildung 18** dargestellt, In dieser Abbildung wird deutlich, dass sich der "kubische Trend" insbesondere initial in der sog. 3-monatigen „upload“-Phase mit einmonatig erfolgten Injektionen durch einen raschen Visusgewinn auszeichnet. Im weiteren Verlauf kommt es dann schrittweise wieder zu einem schleichenden Visusabfall. Allerdings sollte dieser Verlauf mit Vorsicht betrachtet werden, da die Analyse zeigte, dass er vom initialen LogMAR- Wert beeinflusst wurde.

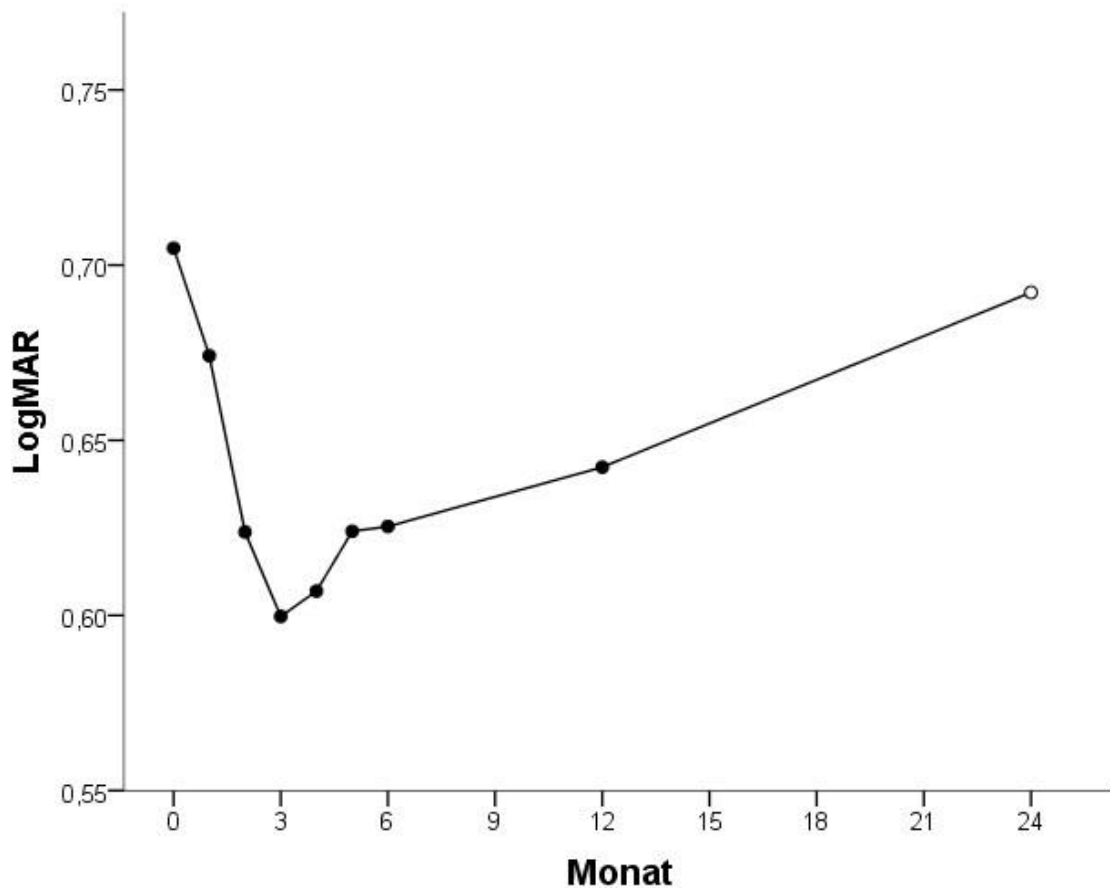


Abbildung 18: Verlauf der LogMAR-Werte. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward)

Bei der Trendanalyse der initialen LogMAR-Werte zeigte sich, dass auch der Therapieverlauf von den initialen LogMAR-Werten beeinflusst wurde. $F(1, 147) = 14,20$, $p < 0,001$, $\text{partielles } \eta^2 = 0,09$. Der Effekt des initialen LogMAR-Wertes auf den zeitlichen Verlauf (Therapieverlauf über 12 Monate) der LogMAR-Werte wird in **Abbildung 19** dargestellt. In dieser Abbildung wird deutlich, dass vor allem Augen mit anfänglich schlechtem Visus von der Therapie profitierten: Diese Gruppe zeigt einen schnellen Visusgewinn mit einem leichten Anstieg der logMAR-Werte. Bei mittleren oder guten initialen Visuswerten fällt der Therapieerfolg wesentlich geringer aus. Bei diesen Gruppen zeigt sich nur eine kleine Verbesserung der logMAR-Werte in den ersten Monaten. Zudem tendiert der Visuswert in den folgenden Monaten für diese Gruppen wieder zum Ausgangswert.

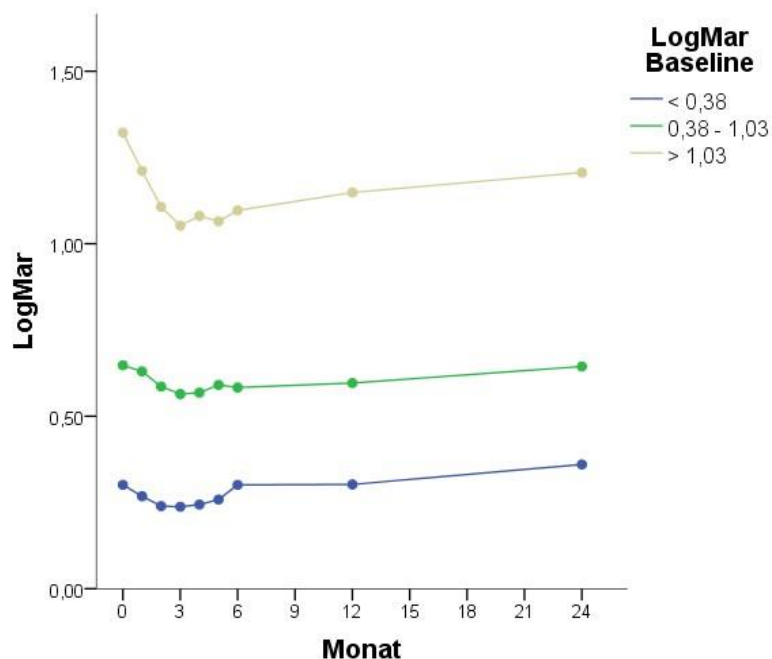


Abbildung 19: Verlauf des logarithmierten Kehrwertes der Sehschärfe (LogMAR) aufgeteilt nach OCTz Baseline. Fehlende Werte wurden durch zuletzt beobachtete Werte ersetzt (last observation carried forward).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Wahl des Medikamentes (unter Vorbehalt) keinen Einfluss auf die Entwicklung der LogMAR-Werte hatte. Die Einhaltung des Therapieschemas hatte ebenfalls keinen Einfluss auf den Therapieverlauf. Allerdings zeigte sich für Augen mit hohen initialen LogMAR-Werten eine beschleunigte Verbesserung der LogMAR-Werte innerhalb der ersten Monate im Vergleich zu den anderen Patientengruppen.

4.5 Anzahl der Injektionen

In einer weiteren Analyse wurde untersucht, ob die Anzahl der Injektionen mit der Entwicklung der zentralen Netzhautdicke und der Visuswerte zusammenhängt. Hierfür wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Untersucht wurden dabei die Anzahl der Injektionen innerhalb der ersten 12 Monate, der Unterschied im OCTz Wert nach 12 Monaten ($M = 238,02$) zum initialen OCTz Wert ($M = 299,44$) und der Unterschied vom LogMAR-Wert nach 12 Monaten ($M = 0,55$) zum initialen LogMAR-Wert ($M = 0,66$; **Tabelle 8 sowie Abbildung 20 und 21**). Für diese Analyse wurden nur Augen berücksichtigt, für die tatsächlich vollständige Daten für 12 Monate vorlagen ($n = 52$).

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss von der Anzahl der verabreichten Injektionen auf die Veränderungen von OCTz oder LogMAR nach 12 Monaten, $|rs| < 0,21$, $ps > 0,14$.

Tabelle 8. Pearsons Korrelationskoeffizienten r , Mittelwerte und Standardabweichungen für die Anzahl der Injektionen (nur Fälle über mindestens 12 Monate), Unterschied in OCTz in Monat 12 im Vergleich zur Baseline und dem Unterschied von LogMAR in Monat 12 im Vergleich zur Baseline.

	1.		2.		M	SD
	r	p	r	p		
1. Anzahl Injektionen bis Monat 12	-	-			6,88	1,44
2. OCTz: Monat 12 vs. Baseline	0,18	0,21	-	-	-61,42	79,59
3. LogMAR: Monat 12 vs. Baseline	-0,21	0,15	0,07	0,61	-0,11	0,22

Anmerkung: r = Pearson-Korrelation r ; M = arithmetischer Mittelwert; SD = Standardabweichung; Keine der angezeigten Korrelationen zeigte sich signifikant ($ps > 0,14$)

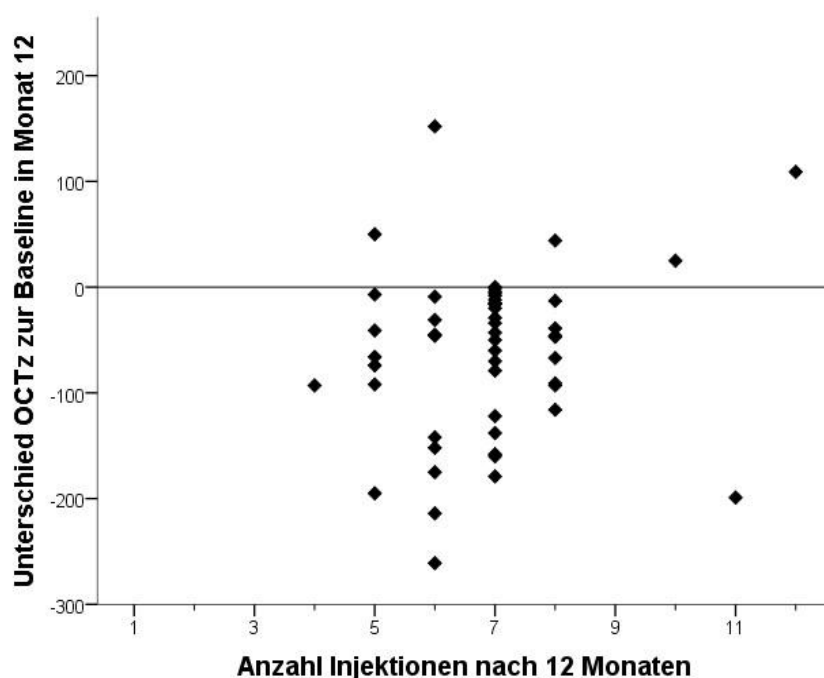


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen und der Veränderung der zentralen Netzhautdicke (OCTz) nach 12 Monaten. Dargestellt sind nur Fälle mit Daten für 12 Monate.

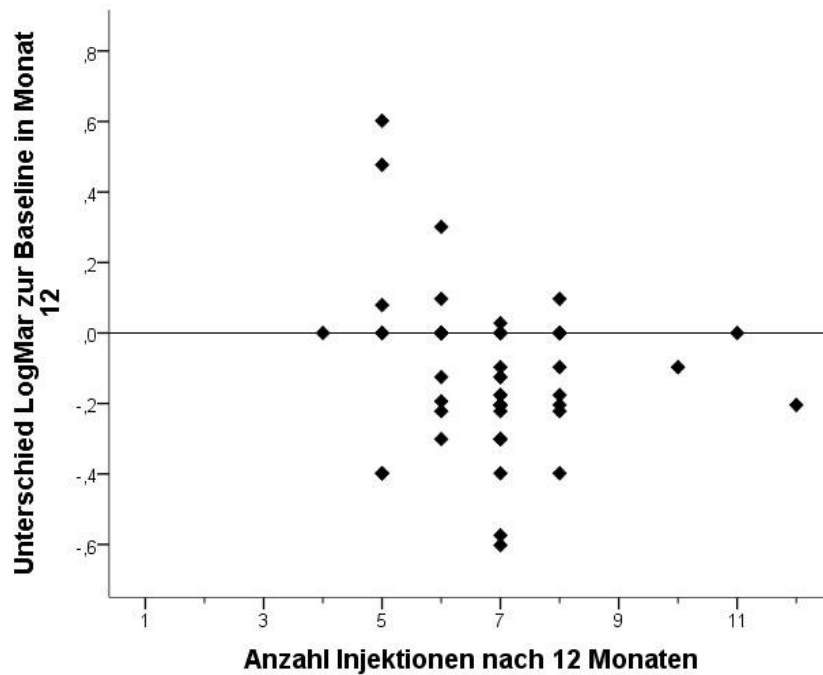


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen und der Veränderung des logarithmierten Kehrwertes der Sehschärfe (LogMAR) nach 12 Monaten. Dargestellt sind nur Fälle mit Daten für 12 Monate. (BL Visus in LogMAR: 0,66)

In **Abbildung 22 und 23** wird der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen auf die Entwicklung der Sehschärfe und Netzhautdicke in Aufteilung auf die beiden verwendeten Medikamente dargestellt. Hier zeigt sich deutlich die ungleiche Verteilung der Medikation auf Fälle im Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monaten. Diese Abbildungen verdeutlichen, weshalb eine aussagekräftige statistische Auswertung nach Medikation nicht möglich ist. Nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten zeigen sich hier ungleich mehr Eylea- als Lucentisfälle (für Eylea: $n = 44$; für Lucentis: $n = 8$).

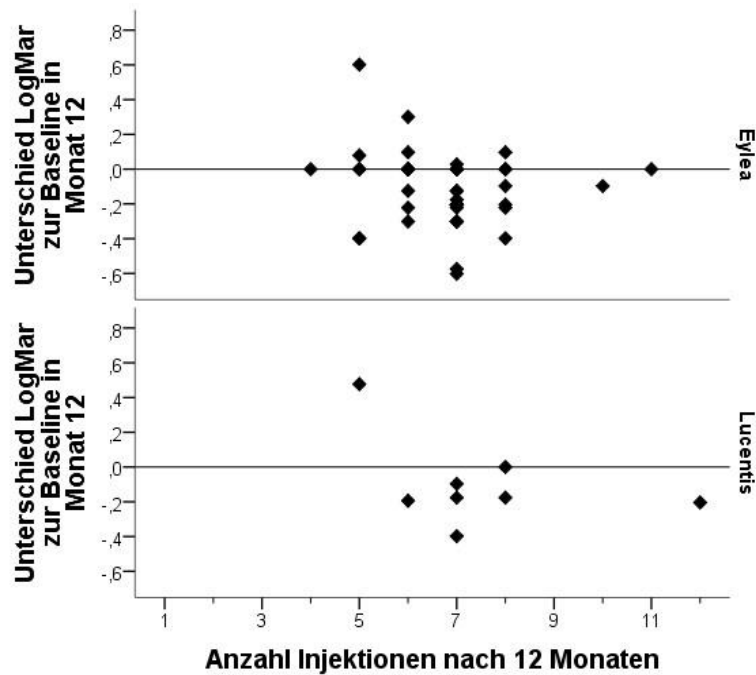


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen und der Veränderung des logarithmierten Kehrwertes der Sehschärfe (LogMAR) nach 12 Monaten aufgeteilt nach Medikation. Dargestellt sind nur Fälle mit Daten für 12 Monate. (BL Visus in LogMAR für Eylea: 0,66 und BL Visus in LogMAR für Lucentis: 0,68)

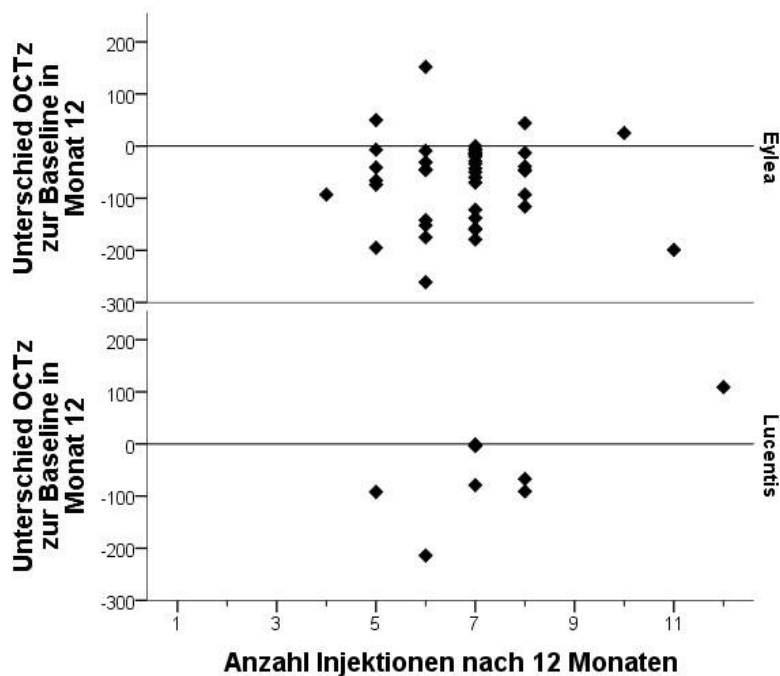


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Injektionen und der Veränderung der zentralen Netzhautdicke (OCTz) nach 12 Monaten aufgeteilt nach Medikation. Dargestellt sind nur Fälle mit Daten für 12 Monate. (BL OCTz für Eylea: 295,86 μm und BL OCTz für Lucentis: 319,13 μm)

5 Diskussion

Eigene Studienergebnisse diskutiert vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur

5.1. Vergleich der eigenen Studienergebnisse mit anderen „real-world“ Studien über die anti-VEGF-Therapie bei exsudativer AMD

Ziel dieser Studie war es, die Wirkung der heute etablierten und zugelassenen VEGF-Inhibitoren Ranibizumab (Lucentis ®) und Aflibercept (Eylea ®) in der Therapie der exsudativen AMD in der alltäglichen ambulanten Versorgung zu untersuchen. Es handelte sich bei unseren Daten um sog. „real-world“ Daten. „Real-world data“ wurde von der European Medicine Agency 2016 als zufällig erhobene Daten aus der alltäglichen klinischen Versorgung definiert. *“data collected outside randomised clinical trials usually during normal clinical care (E. M. A. 2016)“* (Metha et al. 2017).

5.1.1 Die eigenen Studienergebnisse

Anhand eines 151 Augen umfassenden Studienkollektives konnte über einen Zeitraum von zwei Jahren der kurz- und mittelfristige morphologische- und funktionelle Effekt der anti-VEGF-Therapie bei AMD-Patienten veranschaulicht werden. Über den Zeitraum von einem Jahr ließen sich mittels statistischer Analysen einige Aussagen über den Therapieverlauf und die Beeinflussung des Therapieerfolges machen. Über den Zeitraum von 24 Monaten waren nur noch Veranschaulichungen möglich. Eine zuverlässige analytische Auswertung über den Zeitraum von zwei Jahren war aufgrund des ausgedünnten Datensatzes nicht mehr möglich (nach 24 Monaten: $n = 14$). Es ist davon auszugehen, dass auf Grund der geringen Stichprobengröße eine zu geringe Teststärke vorlag, um mögliche Unterschiede zwischen den Medikamenten festzustellen. In der Zusammenschau zeigen unsere Ergebnisse, dass insbesondere kurzfristig in der sog. „upload-Phase“ mit kurzen Injektionsintervallen ein starker Therapieeffekt eintritt. Ein signifikanter wellenartiger Verlauf zeigte, dass der Visusgewinn in den ersten 3 Monaten deutlich höher ausfiel als im weiteren Therapieverlauf und gegen Monat 9 wieder leicht zurück geht (*Part. $\eta^2 = 0,03$; $p = 0,03$, s. Abbildung*

18). Der Visusgewinn im Therapieverlauf zeigte sich zudem stark vom Ausgangsvisus beeinflusst; Patienten mit einem schlechteren Ausgangsvisus profitierten in deutlich höherem Maße von der Therapie und zeigten einen signifikant schnelleren Visusanstieg unter anti-VEGF-Therapie als Patienten mit einem besseren Ausgangsvisus ($p = 0,02$, *partielles $\eta^2 = 0,15$*). Eine nicht eindeutige Abhängigkeit zeigte sich zwischen dem korrekten

Einhalten des vorgegebenem Therapieschemas und dem Visusanstieg im Therapieverlauf ($p = 0,23$, $\text{partielles } \eta^2 = 0,09$). Unterschiede in der Medikation hatten ebenfalls keinen zuverlässigen Einfluss auf den Visusanstieg ($p = 0,57$, $\text{partielles } \eta^2 = 0,07$). Der Rückgang der zentrale Netzhautdicke zeigte einen signifikant kurvenartigen Verlauf ($\text{Part. } \eta^2 = 0,27$; $p < 0,001$, s. **Abbildung 14**). Die Netzhautdicke zeigte also eine rasche Reduzierung in den ersten Monaten (initial rasche Entwicklung) und eine Stabilisierung in den folgenden Monaten. Initial dickere Netzhautdicken zeigten zu Beginn der Therapie eine signifikant stärkere Netzhautdickenreduktion als initial dünnere Netzhautdicken ($p < 0,001$, $\text{partielles } \eta^2 = 0,49$). Bei sehr dünnen initialen Netzhautdicken zeigte sich in den ersten Monaten unter laufender Therapie sogar eine Zunahme der Netzhautdicke (**Abbildung 15**). Die Entwicklungen der Netzhautdicken im Therapieverlauf zeigten sich zudem signifikant beeinflusst vom korrekten Einhalten des PRN-Therapieschemas ($p = 0,02$, $\text{partielles } \eta^2 = 0,15$). Über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 12-24 Monaten zeigte sich mittelfristig eine Stagnation der Werte und letztendlich wieder eine schleichende Abnahme des Visusgewinns sowie Zunahme der Netzhautdicken (s. **Abbildungen 14-19**). Die durchschnittliche Injektionsfrequenz betrug 5,64 für alle in die Studie aufgenommenen Augen im Zeitraum von 12 Monaten und 6,88 für alle in die Studie aufgenommenen Augen, die mindestens 12 Monate lang beobachtet wurden (s. **Tabelle 8**). Über einen längeren Zeitraum kontrollierte Augen wurden also im Schnitt etwas häufiger therapiert. Insgesamt entsprachen unsere Studienergebnisse überwiegend unseren Erwartungen.

5.1.1.2 Auffälligkeiten in unseren Studienergebnissen

Während der Visusanstieg und die Netzhautdickenreduktion über den Zeitraum von 12 Monaten, der positive Einfluss des korrekten Einhaltens des Therapieschemas auf das Therapieergebnis sowie die nicht signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamenten unseren Erwartungen entsprachen so fand sich dagegen wider Erwarten für Patienten mit einer sehr niedrigen initialen Netzhautdicke ($< 211 \mu\text{m}$) zu Beginn der anti-VEGF-Therapie eine Zunahme der Netzhautdicke (s. **Abbildung 15**). Ein ungleich geringeres Einhalten des Therapieschemas (initialer „upload“-Phase) für diese Patientengruppe kann hier nicht als Erklärung dienen, da das Einhalten- bzw. Nicht-Einhalten des Therapieschemas auf alle in die Studie eingeschlossenen Augen gleich verteilt war (**Tabelle 4**).

Statistisch kann dieses Phänomen teilweise als Regression zur Mitte erklärt werden: Anfänglich extrem ausfallende Messwerte neigen dazu, bei der nächsten Messung wieder näher am Durchschnitt zu liegen. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass es eine medizinische Ursache für die Zunahme der Netzhautdicke zu Beginn der anti-VEGF Therapie bei Patienten mit initial sehr dünnen Netzhautwerten gibt. Eine Ödementwicklung in dieser Patientengruppe, unabhängig von der Behandlung, wäre theoretisch möglich. Eine Ödementwicklung als Nebenwirkung der anti-VEGF Therapie ist in der aktuellen Literatur bisher nirgends beschrieben worden und auch mit keiner bisher bekannten Nebenwirkung der anti-VEGFs in Verbindung zu bringen. Es bleibt hier nur abzuwarten ob zukünftige Studien weiterführende Erkenntnisse liefern werden.

5.1.2 Die eigenen Studienergebnisse betrachtet vor dem Hintergrund vergleichbarer „real-world“- und großer randomisierter kontrollierter klinischer Studien

5.1.2.1 Initial schlechte Visuswerte verbessern sich am schnellsten unter anti-VEGF-Therapie und eine höhere Injektionsfrequenz führt zu einem besseren Therapieergebnis

Ein schneller Visusanstieg, insbesondere von Augen mit schlechtem Ausgangsvisus, so wie in unserer „real-world“-Studie, und unter hochfrequenter Spritzenapplikation fand sich auch in diversen anderen klinischen Studien. Talks und Kollegen untersuchten im Rahmen einer randomisierten Studie 1840 AMD -Patienten aus UK-Kliniken nach einer Therapieperiode von 12 Monaten mit Alfibercept (Eylea ®) im Zeitraum von März 2013 bis April 2014. In den Analysen zeigte sich, dass Patienten mit dem schlechtesten Ausgangsvisus den größten Therapieerfolg verzeichneten. *„The largest visual acuity gains were in eyes that started with the worst vision. [...] The 209 eyes initiating treatment with a visual acuity less than 35 letters gained a mean of 11.1 letters at 1 year compared with a mean decline of 2.0 letters in the 210 eyes initiating treatment with a baseline visual acuity of more than 70 letters.“* (Talks et al. 2016). Dabei betrug die durchschnittliche Anzahl an verabreichten Injektionen hier etwas mehr als in unserer Studie *„The mean number of injections in all 1840 eyes with potential for follow-up at 1 year was 7.0, with a median of 8 injections“* (Talks et al. 2016). Auch Elefthiadou und Kollegen konnten an 103 Augen von 96 AMD-Patienten über den Zeitraum von einem Jahr und 94 Augen von 88 AMD- Patienten über den Zeitraum von zwei Jahren beobachten, dass Augen mit

dem schlechtesten Ausgangsvisus den besten Visusanstieg vollzogen. „*The largest VA gains were observed in eyes that started treatment with the worst vision*“. (Elefthiadou et al. 2017). Küçük und Kollegen betonten in ihrer Langzeitbeobachtungsstudie (Ranibizumab-Monotherapie bei 74 Augen von AMD-Patienten, evaluiert über den Zeitraum von mindestens 2 Jahren) ebenfalls die Relevanz der Injektionsfrequenz für den Therapieerfolg. „*The mean number of injections in year 1 was 4.5, 1.6 in year 2, 0.9 in year 3, 0.4 on year 4, and 0.1 in the following years. Within the entire follow-up period, the mean number of injections was 7.6 ± 4.4 (range, 2-21). [...] We gave fewer injections compared to other studies, and observed less improvement in VA and macular thickness.*“ (Küçük et al. 2018). Bezüglich der Bedeutsamkeit der initialen Visuswerte konnte auch in der internationalen, retrospektiven "real-life"-Beobachtungsstudie „AURA“ im Zeitraum von 2009-2012 anhand von 2227 AMD-Patienten gezeigt werden, dass Patienten mit einem schlechten Ausgangsvisus am stärksten von der anti-VEGF-Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®) profitierten und der Therapieerfolg mit der Höhe der Injektionsfrequenz korrelierte „*More frequent injections and worse baseline vision were associated with greater improvements in visual acuity.*“ (Elefthiadou et al. 2018). „*Age and baseline visual acuity score were significantly ($p < 0.05$) associated with vision gain at year 2*“ (Holz 2016). Auch in der AMOUR-Studie (119 Augen von AMD-Patienten) zeigte sich der Visusanstieg unter anti-VEGF-Therapie vom Ausgangsvisus beeinflusst „*In our clinical observations, the CDVA at 12 months was influenced by baseline visual acuity [...]*“ (Nimesh et al. 2017). Dies unterstrich auch die schwedische „real-life“-Studie INSIGHT (Aflibercept in der AMD-Therapie von 2478 Augen über 12 Monate und 831 Augen über 24 Monate) „*Eyes were grouped by baseline VA. [...] gain in vision was more pronounced in eyes with poor baseline VA [...]*“ (Lövestam Adrian et al. 2018).

5.1.2.2 Ein konsequentes Einhalten des Therapieregimes (insbesondere der initialen „upload“-Phase) findet sich häufiger in kontrollierten klinischen Studien als im „real-world“-Setting und führt insgesamt zu einem besseren funktionellen Therapieergebnis

In der internationalen „real-life“- Studie LUMINOUS zeigte sich ein schlechteres Visusergebnis unter anti-VEGF Behandlung in der niederfrequenten therapierten Patientenkohorte sowie auch im Vergleich zu den Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien, „*[...] more frequent ranibizumab treatment was observed in the fully-reimbursed*

and partially-reimbursed groups compared to the self-paid group. This may indicate that reimbursement scenario can impact the frequency of ranibizumab injections. No gain in VA was observed in the study population; this could be related to the relatively low ranibizumab injection frequencies observed in our study compared to standard regimens. “Auch in der retrospektiven, französischen "real-lief" Studie „LUMIERE“ von 2006-2009 erhielten AMD-Patienten nur ca. 5 Injektionen innerhalb von 12 Monaten. „[...] 551 patients received an average of 5.1 intravitreal ranibizumab injections for neovascular AMD with a mean change in VA from baseline to month 12 of +3.2 letters“ (Cohen et al. 2013). Auch hier zeigte sich die Bedeutsamkeit der initialen „upload“-Phase. „Fewer than 40% of patients received the recommended treatment of initial 3 monthly injections. [...] At Month 3, visual acuity gain was greater in patients who had received recommended induction and in whom treatment was initiated quickly“ (Cohen et al. 2013). Die Wichtigkeit der initialen „upload“-Phase unterstrich auch die französische „real-world“-Studie RAINBOW (502 AMD-Patienten unter Therapie mit Aflibercept über den Zeitraum von 12 Monaten) „Patients who received a loading dose also experienced better outcomes at month 12 [...]“ (Weber et al. 2019). Eine vergleichsweise geringere Injektionsfrequenz im „real-life“ Setting im Vergleich zu großen klinischen Studien spiegelt sich mit durchschnittlich 5,64 Injektionen über den Zeitraum von 12 Monaten auch in unseren Ergebnissen wider.

In einer Metaanalyse über 42 „real-world“-Studien (ca. 24.000 Augen von AMD-Patienten) zeigte sich unter Therapie mit Ranibizumab ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der Injektionsfrequenz und dem Visusanstieg „The mean change in VA in the first year of treatment generally increased with the mean number of injections that were administered“. (Metha et al. 2018). Auch in der prospektiven, unkontrollierten PRONTO-Studie ließ sich bei 40 AMD-Patienten im Zeitraum von 2004-2007 unter einer hochfrequenten Ranibizumab-Therapie mit durchschnittlich 9,9 Injektionen und konsequent eingehaltener initialer „upload-Phase“ in 24 Monaten ein deutlicher Therapieerfolg verzeichnen. „At month 24, the mean visual acuity (VA) improved by 11.1 letters ($P < .001$) and the OCT-CRT decreased by 212 microm ($P < .001$). VA improved by 15 letters or more in 43% of patients. These VA and OCT outcomes were achieved with an average of 9.9 injections over 24 months.“ (Lalwani et al. 2009). In der SUSTAIN Studie zeigte

sich insbesondere in der „upload“-Phase ein starker Visusanstieg, der in der Folgetherapie nach dem PRN-Regime wieder leicht abfiel. *“Visual acuity in SUSTAIN patients with individualized re-treatment based on VA/optical coherence tomography assessment reached on average a maximum after the first 3 monthly injections, decreased slightly under PRN during the next 2 to 3 months, and was then sustained throughout the treatment period.”* (Holz et al. 2011).

5.1.2.3 Niederfrequente Spritzenapplikation im „real-world“-Setting als in großen kontrollierten Studien und insgesamt Stagnation bis Regression des Therapieerfolges im Langzeitverlauf

Insgesamt zeichnen sich „real-world“-Studien also durch eine niederfrequenteren Spritzenapplikation im Therapieverlauf aus. Auch in der o.g. „real-world“- Studie AURA fiel die Anzahl an verabreichten Injektionen über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten gering aus. *„Many patients received fewer than five injections during year 1 (42.1%; n=714/1695) [...]“* (Holz 2016). Die auf 5 Jahre angelegte internationale, multizentrische, unkontrollierte „real-life“- Beobachtungsstudie LUMINOUS untersuchte ca. 6000 AMD-Patienten unter der Therapie mit Ranibizumab (Lucentis®). Bei 3379 Patienten aus dieser Kohorte wurde der Visus über 12 Monate kontrolliert *„There was 12 month visual acuity data available for a total of 3379 treatment-naïve nAMD eyes. The mean baseline VA was 51.9 letters with a mean VA of 55.0 letters at month 12 [...]“* (Metha et al. 2018). So wie in der AURA-Studie und auch in unseren Studien -ergebnissen gezeigt werden konnte, betrug die Anzahl an verabreichten Injektionen auch in dieser „real-world“-Studie durchschnittlich nur etwa 5 in 12 Monaten und somit deutlich weniger als in anderen großen klinischen Vergleichsstudien. *“This improvement in VA was achieved with a mean number of 5.0 ranibizumab injections, which was markedly less than the number administered in pivotal clinical trials [...]“* (Metha et al. 2018). *„VA (letters) gains at 1-year in treatment-naïve patients receiving <3, 3–6, and >6 injections were 2.1 (n = 372), 3.6 (n = 1499), and 4.3 (n = 830), from baseline of 45.0, 52.5, and 54.9, respectively. In all treatment-naïve nAMD patients, the mean (SD) gain in VA of 3.6 (16.2) at 1 year from 52.2 (20.8) at baseline was achieved with a mean (SD) of 5.3 (2.7) ranibizumab injections and 9.3 (3.3) monitoring visits.”* (Souied et al. 2017). So wie in unseren Ergebnissen veranschaulicht werden konnte zeigte sich auch hier eine schlechende Visusverschlechterung im Langzeitverlauf. *„In wAMD, in the treatment-naïve*

subgroup, following an increase in mean VA from Baseline at 12 months, VA was generally preserved, with a slight, slow decline observed over time. In the treatment non-naïve (ranibizumab) subgroup, vision was generally preserved to Month 12, from which point it declined gradually until study end.“ (Souied et al. 2017). Dies ergab auch eine Auswertung der „Fight Retina Blindness“ (FRB)- Gruppe über eine Selektion von 1212 überwiegend mit Ranibizumab (Lucentis ®) therapierten Augen von AMD-Patienten, gesammelt aus diversen „real-world“ Studien über einen Zeitraum von mindestens 5 Jahren. Nach 6 Monaten Therapie zeigte sich ein deutlicher Visusanstieg, der jedoch im Langzeitverlauf wieder abfiel. „Mean VA improved from 55.1 to 61.4 letters after 6 months and remained above the mean presenting VA for approximately 5 years. After 7 years, mean VA was 2.6 letters lower than baseline for the 131 eyes still being followed; 40% had VA ≥ 70 (6/12) letters and 18% had VA ≤ 35 letters (6/60).“ (Metha et al. 2018). Als ursächlich für den späteren Visusabfall konnte bei einem Großteil der Patienten eine foveale GA festgestellt werden. „The cause of loss ≥ 10 -letters in a subset of eyes were retrospectively analysed: 37% of these were said by the investigators to be due to geographic atrophy affecting the centre of the fovea.“ (Metha et al. 2018). In der bereits eingangs erwähnten multizentrischen CATT-Studie zeigte sich bei 1208 AMD-Patienten unter der Therapie mit Bevacizumab und Ranibizumab ein noch deutlicherer Visusabfall nach 5 Jahren „CATT long-term study highlighted an average of 3.3 letters lost 5 years after starting treatment compared with 0.7 letters lost in the FRB registry“. (Metha et al. 2018, CATT-Research Group 2011). Zudem zeigte sich auch hier eine deutliche Zunahme der GA im Therapieverlauf „Among the 1011 participants who did not have GA at baseline and had follow-up images gradable for GA, the cumulative incidence was 12% at 1 year, 17% at 2 years, and 38% at 5 years. „ (Grundwal et al. 2016). So wie in der LUMINOUS -Studie hatte sich auch in der CATT-Studie nach dem ersten Jahr noch ein signifikanter Visusanstieg unter anti-VEGF Therapie gezeigt. Eine ebenfalls auf 5 Jahre angelegte Studie aus Japan (295 Augen von AMD Patienten unter der Therapie mit Ranibizumab) kam ebenfalls zu diesem Ergebnis. "The BCVA at 1 year was significantly better than the baseline BCVA, whereas the 3-year, 4-year, and 5-year BCVA values were significantly lower than the baseline values. „ (Wada I. et al. 2019) . Auch in eingangs erwähnten SEVEN-UP Studie (weiterführende Beobachtungsstudie der in die ANCHOR

und MARINA-Studie inkludierten Patienten) hatten sich im Langzeitverlauf wieder Visusverschlechterungen unter anti-VEGF Therapie gezeigt.

5.1.2.4 Wahl und Anwendungsweise der anti VEGFs nicht signifikant entscheidend für den Therapieerfolg

Vorausgeschickt werden muss an dieser Stelle, dass die Patientenpopulationen in unserer Studie für eine statistisch zuverlässige Gegenüberstellung der beiden hier verwendeten Medikamente Aflibercept (Eylea ®) und Ranibizumab (Lucentis ®) zu ungleich verteilt sowie insgesamt zu gering ausfallen. Daten und Graphen aus unserer Studie wurden zur Veranschaulichung in den Ergebnissen mit aufgeführt und unsere Ergebnisse werden vor dem Hintergrund dieser eingeschränkten Verwertbarkeit hier diskutiert. Insgesamt veranschaulichen unserer Ergebnisse, dass die Wahl des Medikamentes den Therapieverlauf nicht signifikant beeinflusst.

So wie in unserer Studie konnte auch in der eingangs aufgeführten CATT-Studie kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Wahl der dort verwendeten anti-VEGFs Ranibizumab (Lucentis ®) und Bevacizumab (Avastin ®) und dem Therapieerfolg festgestellt werden. Zudem zeigte sich hier die allmonatliche Spritzenapplikation der bedarfsadaptierten Anwendungsweise nicht überlegen. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass ein niederfrequenteres Therapieregime erfolgreicher ist als bisher in großen relevanten Studien gezeigt werden konnte. „*We also found that excellent results for visual acuity could be achieved with less-than-monthly regimens for both drugs. Ranibizumab given as needed was equivalent to ranibizumab given monthly, with a mean difference of 1.7 letters. Bevacizumab given as needed was equivalent to bevacizumab given monthly at all time points through 36 weeks (with mean differences all within 1.6 letters); at 52 weeks, the difference of 2.1 letters yielded an inconclusive comparison. The mean gains of 5.9 letters with bevacizumab given as needed and of 6.8 letters with ranibizumab given as needed are the best outcomes observed with less-than-monthly regimens in any large, multicenter clinical trial of ranibizumab.* „ (CATT- Research Group, 2011). Im Gegensatz hierzu zeigte sich in unseren Ergebnissen die konsequente Einhaltung des PRN-Therapieschemas vorteilhaft. Auch in der randomisierten, britischen Studie IVAN konnte im Zeitraum von 2008-2010 anhand von 610 AMD-Patienten unter der Therapie mit Ranibi-

zumab und Bevacizumab kein merklicher funktioneller oder morphologischer Unterschied im Bezug auf die Wahl und Anwendungsweise der beiden Medikamente festgestellt werden. „*Between March 27, 2008 and October 15, 2010, we randomized and treated 610 participants. One year after randomization, the comparison between bevacizumab and ranibizumab was inconclusive (bevacizumab minus ranibizumab -1.99 letters, 95% confidence interval [CI], -4.04 to 0.06). Discontinuous treatment was equivalent to continuous treatment (discontinuous minus continuous -0.35 letters; 95% CI, -2.40 to 1.70). Foveal total thickness did not differ by drug, but was 9% less with continuous treatment (geometric mean ratio [GMR], 0.91 ; 95% CI, 0.86 to 0.97 ; $P = 0.005$). [...] The comparison of visual acuity at 1 year between bevacizumab and ranibizumab was inconclusive.*“ (IVAN Study Investigators et al. 2012). Ebenso konnten die in der Einleitung bereits erwähnten großen prospektiven, internationalen, multizentrischen, doppelt-blinden VIEW-Studien (VIEW I und II) im Vergleich von Aflibercept und Ranibizumab in unterschiedlicher Dosierung (0,5 und 2 mg) und Injektionsfrequenz (1- oder 2-monatig) in der Therapie der feuchten AMD über 2 Jahre keine signifikanten Unterschiede finden. „*All aflibercept and ranibizumab groups were equally effective in improving BCVA and preventing BCVA loss at 96 weeks.*“ (Schmidt - Erfurth et al. 2012). Insgesamt wiesen die drei großen Studien CATT, IVAN sowie VIEW I und II allesamt darauf hin, dass eine niederfrequenter anti-VEGF-Therapie der hochfrequenteren Anwendungsweise an Effektivität nicht unterlegen ist. Ebenso zeigte sich in der AMOUR-Studie (119 Augen von 94 AMD-Patienten) unter anti-VEGF Therapie nach PRN-Schema sowie monatlich erfolgter Injektion mit Bevacizumab und Ranibizumab kein Unterschied im Therapieerfolg bezüglich der Wahl des Medikamentes. „*The choice of drug did not indessendently influence the number of letters gained at 12 month in the multivariate analysis*“ (Nimesh et al. 2017).

In der Zusammenschau aller aufgeführten Studien und vor dem Hintergrund unserer eigenen Studienergebnisse lässt sich abschließend zusammenfassen, dass der stärkste Visusgewinn in der initialen sog. „upload-Phase“ unter hochfrequenter Medikamentenapplikation erfolgt. Dieser rasche Visusgewinn zeigt sich in den überwiegenden Studien in den folgenden 12 Monaten stabil und nimmt dann schleichend wieder ab. Eine hochfrequente und gut kontrollierte Therapie zeigt sich überwiegend vorteilhaft im Vergleich zu

Abweichungen und Ausfällen im Therapieansprechen wie wir es im „real-life“-Setting vermehrt vorfinden. Einige Studien zeigten jedoch auch keine Überlegenheit eines hochfrequenten Therapieregimes. Als sehr einflussreich erweist sich der initiale Visusbefund sowie auch die initiale Netzhautdicke für den weiteren Therapieverlauf. Sowohl die Wahl des jeweiligen anti-VEGFs als auch die Dosierung der Medikamente zeigt sich hingegen überwiegend nicht entscheidend für den Therapieerfolg. Einen allgemeinen Erfolg der anti-VEGF-Therapie im Vergleich zu alternativen Therapiemethoden oder unterlassener Therapie (Placebo) ließ sich mehrfach nachweisen.

Unsere Ergebnisse stimmen somit überwiegend mit den Ergebnissen von anderen vergleichbaren „real-world“-Studien, und in der Gesamtzusammenschau auch mit den Resultaten der großen multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studien, überein.

Insgesamt bilden die bisher vorhandenen wissenschaftlichen Ergebnisse eine Basis für die Evaluation des kurz- bis mittelfristigen Therapieverlaufes. Erste Studienergebnisse über den langfristigen Therapieverlauf weisen bereits auf die Entwicklung einer GA mit konsekutiven Visusminderungen hin.

5.2 Gegenüberstellung von Ranibizumab (Lucentis ®) und Aflibercept (Eylea ®) - Studien, Reviews und Meta-Analysen über den Vergleich

Bezüglich der Effizienz, des Nebenwirkungsprofils, der Kosten und der Anzahl benötigter Injektionen fanden seit der Zulassung beider Medikamente diverse klinische Vergleichsstudien zwischen Aflibercept (Eylea ®) und Ranibizumab (Lucentis ®) statt. Zudem wurden Reviews und Meta-Analysen durchgeführt, um den Vergleich zu verdeutlichen. 2016 wurden beispielsweise zwei klinische Studien von Ioune und Kollegen (200 Augen) und Kim und Kollegen (51 Augen) publiziert. Ioune und Kollegen verglichen den Visus und die zentrale Netzhautdicke von AMD-Patienten nach Therapie mit Ranibizumab (0,5 mg, 99 Augen) vs. Aflibercept (2 mg, 101 Augen) und konnten in ihren Auswertungen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich benötigter Nachbehandlung, Visus- und Netzhautbefund finden *“The median time to retreatment after the last induction dose was 5 months in both groups. The proportion of IVR patients who required injection retreatment was not significantly higher than that of IVA patients (67.7% and 63.4%,*

respectively, at the 12-month follow up; log-rank test, $p = .554$). In both groups, significant improvements in postoperative best-corrected visual acuity (BCVA) compared with preoperative visual acuity was observed over the 12-month follow-up period ($P < .05$ for both). Central foveal thickness (CFT) decreased from the baseline values in both groups during the follow-up period ($P < .001$ for both). Although there was a trend toward greater BCVA improvements in the IVA group, no significant differences in BCVA or CFT were observed between the treatment groups.” (Ioune et al. 2016). Auch Kim et al. konnten in ihrer Vergleichsstudie über die Therapie von AMD Patienten mit Ranibizumab (30 Augen) und Aflibercept (21 Augen) über einen Zeitraum von 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl benötigter Injektionen und des Visusgewinns zwischen den beiden Wirkstoffen finden. „*There was no difference in BCVA between the two groups at either diagnosis ($P = 0.560$) or 12 months ($P = 0.702$). There was also no difference between the two groups in the number of injections ($P = 0.847$)*” (Kim et al. 2016). Bezüglich der Reduktion der zentralen Netzhautdicken fanden Kim und Kollegen in einer Studie über den Zeitraum von drei Monaten jedoch signifikante Unterschiede zwischen Ranibizumab (155 Augen) und Aflibercept (85 Augen). „*In the ranibizumab group ($n=155$), the mean choroideal thicknesses at diagnosis and at 3 months were $255.3 \pm 103.9 \mu\text{m}$ and $242.9 \pm 104.8 \mu\text{m}$, respectively. In the aflibercept group ($n=85$), the values were $277.5 \pm 119.1 \mu\text{m}$ and $254.7 \pm 114.5 \mu\text{m}$, respectively. The decrease was significantly greater in the aflibercept group ($p < 0.001$)*” (Kim et al. 2016). Auch Yun et al. fanden über den Zeitraum von drei Monaten bei AMD Patienten eine stärker reduzierte Netzhautdicke unter der Therapie mit Aflibercept (21 Augen) im Vergleich zu Ranibizumab (33 Augen). “*Subfoveal CT decreased from $232.2 \pm 94.4 \mu\text{m}$ at baseline to $207.1 \pm 89.3 \mu\text{m}$ at three months in the aflibercept group ($p < 0.001$) and from $231.5 \pm 102.9 \mu\text{m}$ to $220.0 \pm 98.0 \mu\text{m}$ in the ranibizumab group ($p = 0.006$). The reduction was greater in the aflibercept group than in the ranibizumab group ($p = 0.024$). Peripapillary CT decreased from $157.2 \pm 62.2 \mu\text{m}$ at baseline to $147.4 \pm 62.2 \mu\text{m}$ at three months in the aflibercept group ($p < 0.001$). However, the change in peripapillary CT from $154.9 \pm 46.5 \mu\text{m}$ at baseline to $152.3 \pm 50.0 \mu\text{m}$ at three months was not significant in the ranibizumab group ($p = 0.123$)*“ (Yun et al. 2016). Umeda und Kollegen sowie auch Kano und Kollegen konnten in ihren Vergleichsstudien in der Anwendung von Af-

libercept (Eylea ®) im Vergleich zu Ranibizumab (Lucentis ®) bei AMD-Patienten ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Visus feststellen. Umeda und Kollegen verglichen Ranibizumab (56 Augen) und Aflibercept (42 Augen) welche nach dem PRN-Injektionsschema über ein Jahr injiziert wurden. Sie fanden insbesondere nach sechs Monaten ein signifikant besseres Visusergebnis für Aflibercept. „*Compared to the IVR, the IAI showed better improved VA from baseline at each time point, especially, there was a statistically significant difference in 6 months after introduction ($p = 0.041$)*” (Umeda et al. 2015). Bezüglich der Ausgangswerte für den Visus und die Anzahl benötigter Injektionen fanden sie keine Unterschiede zwischen den Medikamenten. „*There was no difference in the IVA and the IVR in baseline visual acuity (VA) and the mean number of injections during 12 months*” (Umeda et al. 2015). Zu dieser Erkenntnis kam auch eine amerikanische „real-world“-Studie (3350 Augen unter Ranibizumab- vs. 4300 Augen unter Aflibercept-Therapie über den Zeitraum von 12 Monaten) „*During the 12-month post-index follow-up period, ranibizumab and aflibercept-treated eyes received a similar number of injections. [...] The mean (\pm SD) number of ranibizumab and aflibercept injections were $6.70 (\pm 2.54)$ and $7.00 (\pm 2.40)$. [...] Ranibizumab and aflibercept treatment yielded comparable VA outcomes in nAMD eyes, including those with PED, with similar treatment patterns over 12 months in real-world clinical practice.*“ (Lottery et al. 2017). Kano und Kollegen wiederum fanden ein besseres Visusergebnis unter der Therapie mit Ranibizumab (29 Augen) im Vergleich zu Aflibercept (74 Augen) nach drei Monaten „*The logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) best-corrected visual acuity improved more significantly in the IVR group (-0.085 ± 0.164) than in the IAI group (-0.020 ± 0.125) at 3 months ($P=0.017$)*” (Kano et al. 2015). Bezüglich der Reduktion der Netzhautdicke fanden sie eine signifikant stärkere Netzhautverdünnung unter der Therapie mit Aflibercept. „*The total foveal thickness, the height of serous retinal detachments, and subfoveal choroidal thickness were compared with baseline, and the incidence of retinal pigment epithelial elevation significantly decreased in the IAI group compared with the IVR group.*” (Kano et al. 2015).

In dieser Zusammenschau an Resultaten kleinerer klinischer Studien und Meta-Analysen über den Vergleich von Aflibercept und Ranibizumab in der Therapie der feuchten AMD

wird zwar vermehrt beschrieben, dass die Netzhautdicke unter der Therapie mit Aflibercept verhältnismäßig stärker abnimmt; eine eindeutige Überlegenheit eines der beiden Medikamente hinsichtlich des Visusgewinns lässt sich jedoch auch hier insgesamt nicht ausmachen.

5.3 Bedeutung der zentralen Netzhautdickenreduktion - ein kurzer Blick auf die Erkenntnisse präklinischen Studien

Um die Wirkung von VEGF-Inhibitoren auf die Zellen der Netzhaut näher zu untersuchen, erfolgten bereits verschiedene präklinische Studien in Form von Tierversuchen. Julien und Kollegen konnten anhand von Untersuchungen an Affen Augen nach anti-VEGF Therapie in der Immunhistochemie zeigen, dass Aflibercept im Gegensatz zu Ranibizumab von den Zellen aufgenommen wird „*Ranibizumab permeated the retina via intercellular clefts, whereas aflibercept was taken up by ganglion cells, cells of the inner and outer retinal layers and the RPE*“ (Julien et al. 2014). In der Lichtmikroskopie zeigte sich, dass Aflibercept noch stärker als Ranibizumab zu Hämolyse, Stase und Destruktion von retinalem Pigmentepithel führt „*Seven days after injection of ranibizumab, stasis as well as haemolysis were occasionally observed in the choriocapillaris. In contrast, on 1 as well as 7 days after injection, aflibercept treatment had already caused stasis and haemolysis in most parts of the investigated choriocapillaris. The RPE was hypertrophic compared with the RPE after ranibizumab treatment or no treatment. Moreover, dark blue RPE cells were found beside normal pale blue RPE cells and contained lysed mitochondria, indicating individual RPE cell death*“ (Julien et al. 2014). Zudem zeigte sich die Endothelzellschicht sieben Tage nach Beginn der Therapie mit Aflibercept bereits verdünnt „*Moreover, the endothelia of aflibercept-treated animals on day 7 were thinner than those of aflibercept on day 1 ($p=0.02$)*“ (Julien et al. 2014). Kletter et al. konnten ähnliche Resultate an den Augen von Schweinen observieren. Sie untersuchten das RPE nach der Applikation von Ranibizumab (125 µg/ml), Bevacizumab (125 µg/ml) und Aflibercept (125 µg/ml und 500 µg/ml) 1 und 4 Stunden sowie 3,5 und 7 Tage nach intravitrealer Applikation. In der Immunhistochemie zeigte sich, dass Aflibercept in die Zellen des RPE aufgenommen wurde. „*In our study, an intracellular uptake of aflibercept in primary RPE cells can clearly be observed. Not all RPE cells take up aflibercept, which corresponds to the results obtained for bevacizumab. Intracellular aflibercept can be*

seen for up to 7 days (the last investigated time point), which also corresponds to bevacizumab. Aflibercept is seen in vesicles and, after 3 days, also in a net-like structure “ (Kletter et al. 2014). Kletter und Kollegen kamen somit zu dem Schluss, dass es bei anti-VEGF Therapie zu zytotoxisch bedingten Nebenwirkungen kommen kann. „*In conclusion, aflibercept interferes with the physiology of RPE cells, as it impairs wound healing and is taken up into RPE cells, which is accompanied by a reduction of the phagocytic ability, indicating possible adverse effects of aflibercept.*“ (Kletter et al. 2014). Vor dem Hintergrund der molekularchemischen Ähnlichkeiten zwischen Ranibizumab und Bevacizumab erscheinen auch die präklinischen Ergebnisse aus Studien zu Bevacizumab relevante Erkenntnisse zu liefern. Ümit Übeyt Inan und Kollegen untersuchten die Augen von 24 Ratten elektronenmikroskopisch nach der Applikation von Bevacizumab. Auch hier zeigten sich Anzeichen für Apoptose und Zerstörung von Photorezeptorzellen „*mitochondrial disruption in the inner segments of photoreceptors was detected by electron microscopy, and apoptotic expression was detected after the injection of intravitreal bevacizumab.*“ (Inan et al. 2007). Auch Schraermeyer und Julien fanden nach der intravitrealen Applikation von Bevacizumab ähnliche Auffälligkeiten an Affen Augen. Sie untersuchten vier Augen von Affen, denen intravitreal Bevacizumab (1,25 mg) appliziert wurde. Enukleationen erfolgten an Tag 1, 4, 7 und 14. Elektronenmikroskopisch zeigten sich zu fast allen Zeitpunkten Gefäß- und Endothelzelldestruktion „*In all the eyes injected with bevacizumab, except the one from day 7, large abnormalities in the choriocapillaris and deeper vessels were found. Frequent obstructions of the vessels by thrombocytes granulocytes or erythrocytes were detected. [...] Endothelial cells showed alternations of thin highly fenestrated sites and swollen sites close to each other seen at the wall orientated to the sclera*“ (Schraermeyer und Julien, 2012). Auch Schraermeyer und Julien sahen in dem Absterben von Photorezeptorzellen eine mögliche Spätfolge der VEGF-Inhibitor Therapie. „*This study shows that intravitreally injected bevacizumab can cause thrombotic microangiopathy, immune complex formation, degranulation of platelets and neutrophils, microangiopathy and stasis in the choroid of healthy monkeys. Thrombotic microangiopathy probably caused hypoxia, leading to the death of individual photoreceptors*“ (Schraermeyer und Julien, 2012).

6 Zusammenfassung

Die beiden aktuell in Deutschland zugelassenen und am häufigsten vertretenen VEGF-Inhibitoren in der Therapie der feuchten AMD sind Ranibizumab (Lucentis ®) und Aflibercept (Eylea ®). Ziel dieser Arbeit war es, anhand von Daten aus dem ambulanten Setting die funktionellen und morphologischen Effekte der o.g. anti-VEGF-Medikamente in der Behandlung der feuchten AMD aufzuzeigen und in den Vergleich mit anderen „real-world“-Studien und großen kontrollierten klinischen Studien zu stellen. Anhand eines Studienkollektiv von 151 Augen von 124 Patienten wurden mittels OCT- und Visusmessungen o.g. Therapieeffekte ermittelt, statistisch mittels verschiedener Analysen innerhalb von SPSS ausgewertet und veranschaulicht. Es zeigte sich sowohl ein deutlicher Visusanstieg nach 12 Monaten (*LogMAR* -0,06 (95% KI: -0,10 bis -0,02) zur *Baseline*) als auch eine deutliche Netzhautdickenreduktion nach 12 Monaten (-55,37 μ m (95% KI: -70,31 bis -40,43 zur *Baseline*). Die Entwicklung der zentralen Netzhautdicke im Therapieverlauf wurde sowohl von der initialen Netzhautdicke ($p < 0,001$, *partielles* $\eta^2 = 0,49$) als auch von der Einhaltung des PRN-Therapieschemas ($p = 0,02$, *partielles* $\eta^2 = 0,15$) signifikant beeinflusst. Die Entwicklung der Visuswerte in logMAR im Therapieverlauf wurde ebenfalls von der initialen Höhe der Visuswerte in LogMAR signifikant beeinflusst ($p = 0,02$, *partielles* $\eta^2 = 0,15$). Die Einhaltung des Therapieschemas hingegen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Visuswerte ($p = 0,23$, *partielles* $\eta^2 = 0,09$). Die Wahl des Medikamentes hatte weder einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Netzhautdicke ($p = 0,84$, *partielles* $\eta^2 = 0,05$) noch auf die Entwicklung der Visuswerte ($p = 0,57$, *partielles* $\eta^2 = 0,07$) im Therapieverlauf. Unsere Datenlage ließ jedoch eine statistisch valide Auswertung über den Vergleich der Medikamente nicht zu. Im Durchschnitt wurden für alle in diese Studie eingeschlossenen Augen 5,64 Injektionen in 12 Monaten verabreicht. Insgesamt stimmen unsere Studienergebnisse mit den Ergebnissen aus anderen „real-world“-Studien und großen klinischen Studien überein. Die in dieser Studie beobachtete Stagnation bis Regression des Therapieerfolges im Langzeitverlauf wurde ebenfalls in vielen großen Langzeitbeobachtungsstudien beschrieben. Als Erklärungsansatz hierfür fanden sich in präklinischen Studien GA des RPE und Gefäßdestruktionen nach erfolgter anti-VEGF-Applikation.

Summary

The two VEGF-inhibitors currently approved and most frequently used in Germany in therapy of wet AMD are Ranibizumab (Lucentis ®) and Aflibercept (Eylea ®). Aim of this study was to demonstrate the functional and morphological effects of the above-mentioned drugs in therapy of wet AMD on the basis of data from an outpatient setting and compare them with other „real-world“-studies and big randomized clinical trials. On the basis of a study sample of 151 eyes of 124 patients, the above-mentioned therapeutic effects were determined by means of OCT measurements and visual acuity testings, statistically evaluated and illustrated by means of various analyses within SPSS. Results showed both a clear increase in visual acuity after 12 month (*LogMAR* -0,06 (95% CI: -0,10 bis -0,02) to baseline) and a significant reduction in retinal thickness after 12 month (-55,37 μm (95% CI: -70,31 bis -40,43 to baseline). The development of central retinal thickness during therapy was significantly influenced by both baseline retinal thickness ($p < 0,001$, *partial* $\eta^2 = 0,49$) and compliance with the PRN-therapy regimen ($p = 0,02$, *partial* $\eta^2 = 0,15$). The development of visual acuity in logMAR during the course of therapy was also significantly influenced by baseline visual acuity in logMAR ($p = 0,02$, *partial* $\eta^2 = 0,15$). However, compliance with the therapy regimen had no significant influence on the development of visual acuity ($p = 0,23$, *partial* $\eta^2 = 0,09$). The choice of drug neither had a significant influence on the development of retinal thickness ($p = 0,84$, *partial* $\eta^2 = 0,05$) nor on the development of visual acuity over the course of therapy ($p = 0,57$, *partial* $\eta^2 = 0,07$). However, our limited sample did not permit a statistically valid evaluation of the comparison of the drugs. On average, 5,64 injections were administered in 12 months for all eyes included in this study. Overall, our study results are consistent with the results from other „real-world“ studies and big clinical trials. The stagnation and regression of the therapeutic success in the long term observed in this study was also described in many long-term observational studies. As an explanatory approach preclinical studies have shown that anti-VEGF therapy is followed by GA of the RPE and vascular destructions.

7 Literaturverzeichnis

Aurell, S., Sjövall, K., Paul, A., Moren, A. and Granstam, E. (2018). **Better visual outcome at 1 year with antivascular endothelial growth factor treatment according to treat-and-extend compared with pro re data in eyes with neovascular age-related macular degeneration** *Acta Ophthalmologica*. Dos:10.1111/aos.13989

Bhisitkul, R. B., Desai, S. J., Boyer, D. S., Sadda, S. R. und Zhang, K. (2016). **Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study)**. *Ophthalmology* 123, 1269-1277, doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.033.

Brown, D. M., Kaiser, P. K., Michels, M., Soubrane, G., Heier, J. S., Kim, R. Y., Sy, J. P., Schneider, S. und Group, A. S. (2006). **Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration**. *N Engl J Med* 355, 1432-1444, doi: 10.1056/NEJMoa062655.

Burk, A. und Burk, R. (2014). **Checkliste Augenheilkunde**, Thieme, S. 49-60,78-79,303-309.

Busbee, B. G., Ho, A. C., Brown, D. M., Heier, J. S., Suner, I. J., Li, Z., Rubio, R. G., Lai, P. und Group, H. S. (2013). **Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration**. *Ophthalmology* 120, 1046-1056, doi: 10.1016/j.ophtha.2012.10.014.

CATT-Research-Group (2011). **Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age Related Macular Degeneration**. This article (10.1056/NEJMoa1102673) was published at NEJM.org.

Chin-Yee, D., Eck, T., Fowler, S., Hardi, A. und Apte, R. S. (2015). **A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab**

treatment regimens for neovascular age-related macular degeneration.

Br J Ophthalmol, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306987.

Cho, H., Shah, C. P., Weber, M. und Heier, J. S. (2013). **Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab.** Br J Ophthalmol 97, 1032-1035, doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303344.

Cohen, S. Y., Mimoun, G., Oubraham, H., Zourdani, A., Malbrel, C., Queré, S., Schneider, V., for the LUMIERE Study Group (2013). **Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The LUMIERE Study.** Retina, Volume 33 - Issue 3 - p 474–481. doi: 10.1097/IAE.0b013e31827b6324

Dahlmann, C. und Patzelt, J. (2014). **BASICS Augenheilkunde**, Elsevier Health Sciences Germany, S. 8-10,19,62-63.

Damms, T. und Guzek, B. (2014). **Kurzlehrbuch Augenheilkunde: mit 19 Tabellen**, Elsevier, Urban et Fischer, S. 70-33.

Droege, K. M., Caramoy, A., Kersten, A., Lubrichs-Fauser, J., Zilkens, K., Muller, D., Kirchhof, B. und Fauser, S. (2014). **Patient preference of ranibizumab treatment regimen for neovascular age-related macular degeneration - monthly injections versus pro re nata.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 252, 31-34, doi: 10.1007/s00417-013-2412-6.

Eldem, B., Lai, T. Y. Y. , Fariza, N., Brenden, N., Hyeong Gon Yu, V., Fabre, A., Backer, A., Clunas, N. J. (2018). **An analysis of ranibizumab treatment and visual outcomes in real-world settings: the UNCOVER study.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 256(5): 963–973. doi: 10.1007/s00417-017-3890-8

Eleftheriadou, M., Vazques-Alfageme, C., Citu, C. M., Crosby-Nwaobi, R., Sivaprasad, S., Hykin, P., Hamilton R. D. and Patel, J. P. (2017) **Long-Term Outcomes of**

Aflibercept Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Clinical Setting. Am J Ophthalmol 2017;174:160–168.

Ferrara, N. (1999). **Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects.** Curr Top Microbiol Immunol 237, 1-30, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9893343>

Ferrara, N., Hillan, K. J. und Novotny, W. (2005). **Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy.** Biochem Biophys Res Commun 333, 328-335, doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.132.

Finger, R. P., Wiedemann, P., Blumhagen, F., Pohl, K. und Holz, F. G. (2013). **Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - a noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany.** Acta Ophthalmol 91, 540-546, doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02493.x.

Grunwald, J. E., Pistilli, M., Ebenezer, D., Ying, G-S., Pan, W., Jaffe, G. J., Toth, C. A., Hagstrom, S. A., Maguire, M. G., Martin, D. F. and for the CATT Research Group (2016) **Incidence and Growth of Geographic Atrophy During 5 Years of Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT).** Ophthalmology. Author manuscript; available in PMC 2018 Jan 1. Ophthalmology. 2017 Jan; 124(1): 97–104. Published online 2016 Oct 27. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.09.012

Heiduschka, P., Fietz, H., Hofmeister, S., Schultheiss, S., Mack, A. F., Peters, S., Ziemssen, F., Niggemann, B., Julien, S., Bartz-Schmidt, K. U., Schraermeyer, U. und Tubingen Bevacizumab Study, G. (2007). **Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey.** Invest Ophthalmol Vis Sci 48, 2814-2823, doi: 10.1167/iovs.06-1171.

- Ho, A. C., Busbee, B. G., Regillo, C. D., Wieland, M. R., Van Everen, S. A., Li, Z., Rubio, R. G., Lai, P. und Group, H. S. (2014). **Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration.** *Ophthalmology* 121, 2181-2192, doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.009.
- Holz, F. G., Amoaku, W., Donate, J., Guymer, R. H., Kellner, U., Schlingemann, R. O., Weichselberger, A., Staurenghi, G., SUSTAIN Study Group. (2011a). **Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study.** *Ophthalmology*. 118(4):663-71. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.12.019.
- Holz, F. G., Pauleikhoff, D., Spaide, R.F., Bird, A.C.(2011b) **Altersabhängige Makuladegeneration**, Springer, 3. Auflage, S.,8-10, 18-20, 47-77, 116-21, 126-30, 148-75, 185-90, 196-204, 230-48
- Houck, K. A., Ferrara, N., Winer, J., Cachianes, G., Li, B. und Leung, D. W. (1991). **The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA.** *Mol Endocrinol* 5, 1806-1814, doi: 10.1210/mend-5-12-1806.
- Inan, Ü. Ü., Avci, B., Kusbeci, T., Kaderli, B., Avci, R. und Temel, S. G. (2007). **Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48, 1773-1781, doi: 10.1167/iovs.06-0828.
- Inoue, M., Yamane, S., Sato, S., Sakamaki, K., Arakawa, A. und Kadonosono, K. (2016). **Comparison of time to retreatment and visual function between ranibizumab and aflibercept in age-related macular degeneration.** *Am J Ophthalmol*, doi: 10.1016/j.ajo.2016.06.021.

- IVAN-Study-Investigators, Chakravarthy U., Harding, S. P., Rogers, C. A., Downes, S. M., Lotery, A. J., Wordsworth, S., Reeves, B. C.. Collaborators (2012) **Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial**. *Ophthalmology*. 119(7):1399-411. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.04.015. Epub
- Jager, R.D., Mieler, W.F., Miller, J.W., (2008) **Age-related macular degeneration**. *N. Engl. J. Med.* 358, 2606–2617. European Medicines Agency, 2016. Workshop on Identifying Opportunities for “big Data” in Medicines Development and Regulatory Science.
- Jiang, S., Park, C. und Barner, J. C. (2014). **Ranibizumab for age-related macular degeneration: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment and bevacizumab**. *J Clin Pharm Ther* 39, 234-239, doi: 10.1111/jcpt.12146.
- Julien, S., Biesemeier, A., Taubitz, T. und Schraermeyer, U. (2014). **Different effects of intravitreally injected ranibizumab and aflibercept on retinal and choroidal tissues of monkey eyes**. *Br J Ophthalmol* 98, 813-825, doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304019.
- Kano, M., Sekiryu, T., Sugano, Y., Oguchi, Y., Ojima, A., Itagaki, K. und Saito, M. (2015). **Foveal structure during the induction phase of anti-vascular endothelial growth factor therapy for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration**. *Clin Ophthalmol* 9, 2049-2056, doi: 10.2147/OPTH.S90932.
- Katz, G., Zehavi, C. und Treister, G. (2015). **[The revolution in the treatment of retinal diseases: anti-VEGF treatment at the Assuta Eye Institute]**. *Harefuah* 154, 270-273, 278, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065226>.

- Kim, J. H., Lee, D. W., Chang, Y. S., Kim, J. W. und Kim, C. G. (2016a). **Twelve-month outcomes of treatment using ranibizumab or aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: a comparative study.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, doi: 10.1007/s00417-016-3353-7.
- Kim, J. H., Lee, T. G., Chang, Y. S., Kim, C. G. und Cho, S. W. (2016b). **Short-term choroidal thickness changes in patients treated with either ranibizumab or aflibercept: a comparative study.** Br J Ophthalmol, doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308074.
- Klettner, A., Tahmaz, N., Dithmer, M., Richert, E. und Roeder, J. (2014). **Effects of aflibercept on primary RPE cells: toxicity, wound healing, uptake and phagocytosis.** Br J Ophthalmol 98,1448-1452,doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305105.
- Küçük, B., Kadayıfçılar, S. and Eldem, B. (2018). **Assessment of the long-term visual and anatomical outcomes of ranibizumab to treat neovascular age-related macular degeneration.** Int J Ophthalmol. : 645–649. Published online doi: [10.18240/ijo.2018.04.18](https://doi.org/10.18240/ijo.2018.04.18)
- Lalwani, G. A., Rosenfeld, P. J., Fung, A. E., Dubovy, S. R., Michels, S., Feuer, W., Davis, J. L., Flynn, H. W. Jr., Esquiabro, M. (2009). **A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PRONTO Study.** Am J Ophthalmol. :43-58.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2009.01.024. Epub.
- Lang, G. K. und Lang, G. E. (2015). **Augenheilkunde essentials**, Thieme, S. 27-32, 236-240, 244, 248, 265-68.
- Leys, A., Zlateva, G., Shah, S. N. und Patel, M. (2008). **Quality of life in patients with age-related macular degeneration: results from the VISION study.** Eye (Lond) 22, 792-798, doi: 10.1038/sj.eye.6702900.

- Lotery, A., Griner, R., Ferreira, A., Milnes, F. and Dugel, P. (2017). **Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set.** Eye (Lond):1697-1706. doi: 10.1038/eye.2017.143. Epub.
- Lövestam Adrian, M., Vassilev, Z. P., Westborg, I. (2018). **Baseline visual acuity as a prognostic factor for visual outcomes in patients treated with aflibercept for wet age-related macular degeneration: data from the INSIGHT study using the Swedish Macula Register.** First published: <https://doi.org/10.1111/aos.13864>.
- Martin, D. F., Maguire, M. G., Fine, S. L., Ying, G. S., Jaffe, G. J., Grunwald, J. E., Toth, C., Redford, M. und Ferris, F. L., 3rd (2012). **Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results.** Ophthalmology 119, 1388-1398, doi: 10.1016/j.opht.2012.03.053.
- Mehta, H., Tufail A., Daien V., Y. Lee A., Nguyen, V., Ozturk, M., Barthelmes, D., Gillies, M.C. (2018) **Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors** Progress in Retinal and Eye Research 65, 127–146 doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.12.002
- Nimesh, J., Naresh, Y., Chaitra, J., Priya, M., Bhujang K. S. (2017). **The Amour Study: Anti- VEGF in Neovascular AMD-Our Understanding in a Real-World Indian Setting.** Asia Pacific Academy of Ophthalmology (Asia Pacific J Ophthalmol, 6:488-492).
- Ng, E. W., Shima, D. T., Calias, P., Cunningham, E. T., Jr., Guyer, D. R. und Adamis, A. P. (2006). **Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease.** Nat Rev Drug Discov 5, 123-132, doi: 10.1038/nrd1955.

Nguyen, Q. D., Shah, S., Tatlipinar, S., Do, D. V., Anden, E. V. und Campochiaro, P. A. (2005). **Bevacizumab suppresses choroidal neovascularisation caused by pathological myopia.** Br J Ophthalmol 89, 1368-1370, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170134>.

Presta L. G., Chen, H., O'Connor, S. J., Chisholm, V., Meng, Y. G., Krummen, L., Winkler, M. und Ferrara, N. (1997). **Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders.** Cancer Res 57, 4593-4599, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9377574>.

Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., Kim, R. Y. und Group, M. S. (2006). **Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.** N Engl J Med 355, 1419-1431, doi: 10.1056/NEJMoa054481.

Schmidt-Erfurth, U., Kaiser, P., Korobelnik, J. F., Brown, D. M., Chong, V., Nguyen, Q. D., MD, Ho, A. C., Ogura, Y., Simader, C., Jaffe, G. J., Slakter, J. S., Yancopoulos, G. D., Stahl, N., Vitti, R., Berliner, A. J., Soo, Y., Anderesi, M., Sowade, O. und Heier, J. S. (2012). **Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Ninety-Six-Week Results of the VIEW Studies (2012).** Presented at: American Academy of Ophthalmology Annual Meeting.

Schmidt-Erfurth, U., Kaiser, P. K., Korobelnik, J. F., Brown, D. M., Chong, V., Nguyen, Q. D., Ho, A. C., Ogura, Y., Simader, C., Jaffe, G. J., Slakter, J. S., Yancopoulos, G. D., Stahl, N., Vitti, R., Berliner, A. J., Soo, Y., Anderesi, M., Sowade, O., Zeitz, O., Norenberg, C., Sandbrink, R. und Heier, J. S. (2014). **Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-**

six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 121, 193-201, doi: 10.1016/j.optha.2013.08.011.

Schmucker, C., Ehlken, C., Agostini, H. T., Antes, G., Ruecker, G., Lelgemann, M. und Loke, Y. K. (2012). **A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard.** *PLoS One* 7, e42701, doi: 10.1371/journal.pone.0042701.

Schmucker, C. M., Rucker, G., Sommer, H., Virgili, G., Loke, Y. K., Oeller, P., Agostini, H. und Ehlken, C. (2015). **Treatment as Required versus Regular Monthly Treatment in the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *PLoS One* 10, e0137866, doi: 10.1371/journal.pone.0137866.

Schraermeyer, U. und Julien, S. (2012). **Formation of immune complexes and thrombotic microangiopathy after intravitreal injection of bevacizumab in the primate eye.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250, 1303-1313, doi: 10.1007/s00417-012-2055-z.

Schutze, C., Wedl, M., Baumann, B., Pircher, M., Hitzemberger, C. K. und Schmidt-Erfurth, U. (2015). **Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration.** *Am J Ophthalmol* 159, 1100-1114 e1101, doi: 10.1016/j.ajo.2015.02.020.

Singer, M. A., Awh, C. C., Sadda, S., Freeman, W. R., Antoszyk, A. N., Wong, P. und Tuomi, L. (2012). **HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.** *Ophthalmology* 119, 1175-1183, doi: 10.1016/j.optha.2011.12.016.

- Souied, E., Clemens, A., Macfadden, W. (2017). **Ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the real-world LUMINOUS™ study.** Acta Ophthalmica. Abstracts from the 2017 European Association for Vision and Eye Research Conference Free Access. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2017.01111>
- Takahashi, H. und Shibuya, M. (2005). **The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions.** Clin Sci (Lond) 109, 227-241, doi: 10.1042/CS20040370.
- Talks, J. S., J., A., L., Ghanchi, F., Sivaprasad, S., L., Johnston L., Patel, N., McKibbin, M., Bailey, C., Mahmood S., (2016). **First-Year Visual Acuity Outcomes of Providing Aflibercept According to the VIEW Study Protocol for Age-Related Macular Degeneration** American Academy of Ophthalmology Volume 123, Number 2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2015.09.039>
- Umeda, N., Hokao, K., Tsukahara, T., Okamura, K. und Uchio, E. (2015). **[Comparison of 12 Months Outcome of As-needed Intravitreal Aflibercept or Ranibizumab for the Treatment of Naïve Patients with Age-related Macular Degeneration].** Nippon Ganka Gakkai Zasshi 119, 839-845, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26817131>.
- Wada, I., Oshima, Y., Shiose, S., Kano, K., Nakao, S., Kaizu, Y., Yoshida, S., Ishibashi, T., Sonoda, K.-H., (2019). **Five-year treatment outcomes following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. doi: 10.1007/s00417-019-04361-8. Epub
- Weber, M., Velasquez, L., Coscas, F., Faure, C., Aubry, I., Cohen, S. Y. (2019). **Effectiveness and safety of intravitreal aflibercept in patients with wet age-related macular degeneration treated in routine clinical practices across**

France: 12-month outcomes of the RAINBOW study. BMJ Open Ophthalmology. doi: 10.1136/bmjophth-2017-000109. eCollection.

Wykoff, C. C., Croft, D. E., Brown, D. M., Wang, R., Payne, J. F., Clark, L., Abdelfattah, N. S., Sadda, S. R. und Group, T.-A. S. (2015). **Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: TREX-AMD 1-Year Results.** Ophthalmology 122, 2514-2522, doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.009.

Yamashiro, K., Tsujikawa, A., Miyamoto, K., Oh, H., Otani, A., Tamura, H., Ooto, S., Sasahara, M., Iwama, D. und Yoshimura, N. (2010). **Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of bevacizumab obtained from a single batch.** Retina 30, 485-490, doi: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2d51.

Yun, C., Oh, J., Ahn, J., Hwang, S. Y., Lee, B., Kim, S. W. und Huh, K. (2016). **Comparison of intravitreal aflibercept and ranibizumab injections on subfoveal and peripapillary choroidal thickness in eyes with neovascular age-related macular degeneration.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 254, 1693-1702, doi: 10.1007/s00417-015-3260-3.

<http://www.pro-retina.de/oeffentlichkeit/leben-mit-der-chronischen-amd/therapie-der-amd>

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Martin Spitzer sowie meinem Betreuer Herrn Privatdozent Dr. Maximilian Schultheiß. Ich bedanke mich für die stets zuverlässige und engagierte Betreuung dieser Arbeit. Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinen Eltern, Frau Dr. Hannelore Urban-Pauer und Herrn Dr. Alfred Pauer, für die ständige moralische und finanzielle Unterstützung sowie meiner Mutter insbesondere für das finale Korrekturlesen und meinem Vater für die Überlassung der Daten und die konstruktiven Gespräche über klinische Aspekte. Darüber hinaus möchte ich mich bei Frau Dr. Annika Wallroth für die vielen guten wissenschaftlichen Ratschläge und Hilfestellungen bedanken. Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Marcel Wiechmann recht herzlich für die unendliche Geduld, ständige Erreichbarkeit und unentbehrliche Hilfestellung bei den statistischen Auswertungen in dieser Arbeit. Zuletzt möchte ich mich bei meinen fünf Geschwistern, Hendrikje, Imke, Charlotte, Swantje und Ole bedanken. Es ist ein großes Glück, dass ich euch alle habe.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift.....

11 Anhang – Datentabellen

Tabelle 10. Studententabelle: Zeitliche Abstände zwischen den Messungen

KennNr	Start	Alter	Sex	OD / OS	UNI / BDS	Med	N Mess.	Wochen bis Messung																			
								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
183	11/2013	76	w	OS	uni	E	18	0	6	6	8	4	4	4	4	4	4	7	9	4	6	5	5	6	8		
272	02/2013	77	m	OS	uni	E	7	0	6	5	6	4	4	6													
402	03/2015	79	w	OS	uni	E	17	0	4	5	8	4	4	4	4	6	3	4	5	4	8	3	3	4			
573	09/2012	77	m	OS	uni	L	5	0	4	4	7	5															
661	07/2011	77	m	OD	uni	L	5	0	4	6	4	4															
1515	12/2012	94	w	OS	uni	L	9	0	6	8	4	4	8	6	7	10											
2279	12/2011	86	w	OD	uni	L	9	0	7	10	6	5	4	4	5	4											
3179	04/2013	88	w	OD	bds	E	6	0	5	5	11	16	5														
3179	04/2013	88	w	OS	bds	E	9	0	5	5	6	4	14	4	5	5											

4161	09/2013	76	w	OD	uni	E	17	0	5	5	4	4	4	4	7	3	8	5	12	12	10	16	16	24			
4271	07/2012	79	w	OS	uni	L	17	0	8	5	5	16	6	5	8	4	5	4	6	5	5	4	5	5			
7992	10/2013	59	m	OD	uni	L	6	0	5	5	4	4	5														
9164	06/2013	92	m	OD	uni	E	3	0	4	6																	
9771	11/2013	86	w	OD	uni	L	6	0	6	6	5	4	10														
10649	08/2013	79	w	OD	bds	E	29	0	10	4	6	4	7	4	4	4	4	4	8	4	4	7	5	4	4	4	4
10649	04/2013	79	w	OS	bds	E	18	0	8	4	4	6	4	5	4	4	4	4	4	8	4	4	8	5	4		
10934	05/2013	77	w	OD	bds	E	36	0	5	4	5	4	6	6	4	4	5	4	4	4	4	4	4	5	7	6	4
10934	05/2013	77	w	OS	bds	E	36	0	5	4	5	4	6	6	4	4	5	4	4	4	4	4	4	5	7	6	4
11509	06/2012	87	w	OS	uni	L	15	0	4	5	5	4	8	4	8	5	5	6	10	12	10	12					
11863	09/2013	82	w	OS	uni	E	18	0	5	5	6	4	4	4	5	4	4	4	4	4	5	10	7	4	52		
12093	06/2014	85	w	OD	uni	E	26	0	4	4	3	5	4	4	4	5	5	4	5	4	4	4	5	7	4	6	4
12176	11/2013	73	m	OD	bds	E	29	0	5	4	4	7	6	7	4	4	4	6	6	4	4	4	6	4	6	3	4
12176	07/2013	73	m	OS	bds	E	8	0	4	4	5	5	5	4	4												
12211	01/2011	91	w	OS	uni	L	7	0	4	4	5	5	4	3													

28348	03/2013	74	m	OD	uni	E	27	0	4	5	5	6	5	5	5	4	4	4	5	12	4	4	4	4	4	5	4
29367	06/2013	79	w	OD	bds	E	8	0	4	5	8	4	8	4	6												
29367	08/2013	79	w	OS	bds	E	9	0	4	4	5	5	4	4	6	22											
29404	12/2013	90	m	OS	uni	E	27	0	5	5	4	4	5	4	4	5	4	4	12	5	5	4	8	5	4	4	4
29491	05/2013	86	m	OD	bds	E	11	0	5	5	5	5	4	4	4	8	6	10									
29491	05/2013	86	m	OS	bds	E	14	0	5	6	5	4	7	4	4	5	4	5	10	6	8						
29501	04/2013	74	w	OD	bds	E	39	0	5	4	4	6	6	5	3	5	4	3	4	4	4	3	5	7	5	6	3
29501	04/2013	74	w	OS	bds	E	39	0	5	4	4	6	6	5	3	5	4	3	4	4	4	3	5	7	5	6	3
30929	06/2013	84	w	OS	uni	E	16	0	4	5	6	6	6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
31119	07/2014	92	m	OS	uni	E	15	0	4	10	10	6	4	4	4	4	4	4	5	4	14	32					
31190	05/2013	72	w	OS	uni	E	12	0	3	5	8	4	4	5	4	4	4	4	4								
32061	05/2013	71	m	OS	uni	E	29	0	4	6	2	6	5	5	4	4	4	4	4	4	5	6	5	4	4	4	5
32064	05/2013	71	w	OD	uni	E	21	0	6	5	4	4	9	4	6	7	5	5	5	5	8	8	8	15	15	12	12
32193	02/2013	90	w	OS	uni	E	3	0	5	5																	
32256	04/2013	86	w	OS	uni	E	8	0	5	5	6	6	6	5	4												

35332	06/2013	85	w	OD	bds	E	34	0	6	4	4	5	6	4	4	5	4	4	4	4	8	4	6	6	4	5	4
35332	05/2013	85	w	OS	bds	E	15	0	4	5	6	6	5	5	4	5	4	5	3	4	5	4					
35500	01/2010	70	m	OS	uni	L	31	0	6	4	5	4	4	6	5	5	4	4	4	6	5	5	8	5	5	5	7
35549	04/2013	91	w	OS	uni	E	9	0	6	5	5	6	5	4	6	8											
35552	04/2014	82	w	OS	uni	E	8	0	4	5	6	4	4	4	4												
35741	05/2013	78	w	OS	uni	E	38	0	4	4	4	4	4	5	2	4	5	4	3	5	6	6	7	4	4	4	6
35988	02/2015	80	w	OS	uni	L	14	0	6	4	4	4	4	4	4	5	5	14	12	12	12						
36276	02/2010	78	m	OD	uni	L	7	0	8	12	12	6	6	6													
60598	04/2014	73	w	OS	uni	L	3	0	6	4																	
60632	04/2013	75	m	OD	uni	E	23	0	6	4	5	6	5	7	7	6	5	8	4	8	4	6	4	6	10	4	4
61013	02/2013	83	m	OD	uni	E	27	0	4	5	2	4	4	5	5	5	9	4	6	4	4	5	3	4	4	4	4
61123	04/2010	96	m	OD	uni	L	29	0	6	4	6	6	6	4	5	4	3	4	5	4	7	4	4	4	8	6	6
61327	12/2013	90	w	OD	uni	E	10	0	7	6	5	9	5	4	4	4	9										
61768	04/2013	86	m	OD	uni	E	33	0	5	4	6	5	6	7	5	5	5	4	8	5	4	7	6	6	6	6	4
62041	04/2010	72	m	OD	uni	L	19	0	4	4	4	3	4	6	4	4	4	5	4	4	4	6	4	6	5	4	

66023	03/2011	81	w	OD	uni	L	35	0	5	5	5	4	6	4	4	3	5	5	4	4	4	5	5	6	5	4	4
66172	06/2012	93	w	OD	bds	L	10	0	4	5	4	5	4	8	4	5	8										
66172	03/2011	93	w	OS	bds	L	22	0	4	4	4	8	4	4	4	5	5	4	5	4	4	5	4	5	4	8	4
66244	06/2013	82	w	OS	uni	E	31	0	5	5	4	4	4	4	4	5	4	4	4	10	4	4	5	6	4	4	4
66273	04/2013	77	w	OD	uni	E	13	0	6	5	5	4	7	4	5	5	4	6	4	4							
66502	11/2012	76	m	OD	uni	L	5	0	6	5	6	4															
66618	03/2012	75	w	OS	uni	L	10	0	5	5	6	6	5	5	6	4	6										
67349	01/2014	78	w	OD	bds	E	22	0	4	5	5	9	8	4	4	8	4	4	10	5	6	5	9	4	5	4	6
67349	04/2014	78	w	OS	bds	E	21	0	5	5	5	8	4	4	8	4	4	10	5	6	5	9	4	5	4	6	4
67362	05/2012	86	w	OD	uni	L	12	0	6	5	5	4	5	4	6	4	6	6	4								
67443	11/2011	75	w	OS	uni	L	14	0	5	7	4	4	5	4	6	6	4	5	6	7	4						
68058	12/2013	76	m	OS	uni	L	8	0	5	5	4	4	8	4	7												
68517	04/2013	89	w	OD	bds	E	17	0	6	4	4	4	9	6	5	5	3	8	6	8	12	4	8	18			
68517	12/2013	89	w	OS	bds	E	11	0	5	5	3	8	6	8	12	4	8	18									
69292	04/2012	85	w	OS	uni	L	5	0	5	4	6	6															

Tabelle 11. Studentabelle: Injektionenverläufe

KennNr	Start	Alter	Sex	OD / OS	uni / bds	Med	N Inj.	Wochen bis Injektion																			
								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
183	11/2013	76	w	OS	uni	E	7	0	6	6	8	8	8	8													
272	02/2013	77	m	OS	uni	E	6	0	6	5	6	8	6														
402	03/2015	79	w	OS	uni	E	10	0	4	5	8	8	8	9	21	6	4										
573	09/2012	77	m	OS	uni	L	5	0	4	4	7	5															
661	07/2011	77	m	OD	uni	L	4	0	4	6	4																
1515	12/2012	94	w	OS	uni	L	3	0	14	16																	
2279	12/2011	86	w	OD	uni	L	5	0	7	16	5	17															
3179	04/2013	88	w	OD	bds	E	5	0	5	5	11	16															
3179	04/2013	88	w	OS	bds	E	4	0	5	5	10	14	9														
4161	09/2013	76	w	OD	uni	E	7	0	5	5	8	8	7	11													
4271	07/2012	79	w	OS	uni	L	7	0	8	10	16	19	9	20													
7992	10/2013	59	m	OD	uni	L	5	0	5	5	8	5															

61768	04/2013	86	m	OD	uni	E	19	0	5	10	11	7	10	5	12	5	11	24	9	9	5	5	8	10	9	9	
62041	04/2010	72	m	OD	uni	L	16	0	4	4	7	4	6	4	4	4	5	4	4	10	4	6	5				
62201	02/2012	85	m	OS	uni	L	5	0	4	14	16	11															
62254	02/2012	80	m	OD	bds	L	3	0	5	14																	
62254	02/2014	80	m	OS	bds	E	3	0	6	6																	
62431	05/2013	83	m	OD	uni	E	16	0	11	10	9	8	8	8	12	16	4	17	9	10	10	11	7				
63052	10/2013	81	w	OS	uni	E	11	0	6	6	20	9	8	8	28	12	19	17									
63792	03/2013	79	m	OD	bds	E	6	0	6	11	5	5	10														
63792	03/2013	79	m	OS	bds	E	3	0	6	6																	
64326	04/2014	90	m	OS	uni	L	3	0	6	6																	
64896	04/2013	72	m	OD	bds	L	26	0	9	13	9	9	13	11	9	5	6	10	4	11	9	10	10	9	8	5	5
64896	10/2013	72	m	OS	bds	E	20	0	5	9	17	11	4	5	5	6	5	5	4	5	6	5	4	5	5	5	5
65112	06/2014	77	m	OD	bds	E	7	0	4	4	8	6	8	9													
65112	10/2012	77	m	OS	bds	L	5	0	13	12	16	9															

Tabelle 12. Studentabelle: Verläufe der zentralen Netzhautdicke (OCTz)

KennNr	Start	Alter	Sex	OD / OS	UNI / BDS	Med	OCTz zu Messung																		
							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
183	11/2013	76	w	OS	uni	E	230	210	210	213	211	207	198	238	226	225	215	202	214	228	227	213	236	271	
272	02/2013	77	m	OS	uni	E	338	250	301	304	271	395	261												
402	03/2015	79	w	OS	uni	E	213	187	192	195	142	191	191	189	198	198	189	194	198	220	221	210	203		
573	09/2012	77	m	OS	uni	L	637	576	441	435	400														
661	07/2011	77	m	OD	uni	L	427	314	442	300															
1515	12/2012	94	w	OS	uni	L	299	302	290	211	228	272	206	204	200										
2279	12/2011	86	w	OD	uni	L	319	357	321	305	288	268	274	274	274										
3179	04/2013	88	w	OD	bds	E	26	181	289	395	331	172													
3179	04/2013	88	w	OS	bds	E	8	169	309	199	165	160	163	164	162										
4161	09/2013	76	w	OD	uni	E	204	206	202	179	200	204	207	202	203	196	183	200	199	200	197	201	198		
4271	07/2012	79	w	OS	uni	L	315	201	195	221	218	191	196	341	194	195	183	194	183	216	257	257	320		

33544	04/2013	78	w	OS	bds	E	435	290	208	212	213	203	219	229	208	240	312	193	164	164	290	218	201	210	202
33625	11/2013	69	m	OS	uni	E	178	236	204	196	200	205	199	199											
33730	08/2012	91	w	OS	uni	L	279	267	367	266	366	255													
33740	01/2014	81	m	OD	uni	L	425	326	290	284	237	312													
33832	04/2013	84	w	OD	uni	E	240	149	148	163	196	146	226	146	197	157	174	155	172	141	139	139	139	223	135
33887	08/2013	87	w	OS	uni	L	309	228	232	229	246	276	229	254	228	228	230	229	255	237	230	137	235	232	255
34681	06/2014	84	w	OD	uni	E	293	269	265	276	276	274	280	270	288	278	284	273	273	289	262	271	264	268	278
34714	04/2013	80	w	OS	uni	L	449	423	439	424	377	267	402	402	400	397	397	410	410	410	408	408			
34741	02/2013	87	m	OS	uni	L	280	238	276	262	257	274	259	297	277										
34946	02/2014	74	m	OD	uni	E	181	148	168	161	158	164	155	157	165	153	160	147	150	152	154	160	148	144	
35223	04/2013	88	m	OD	uni	E	311	337	241	316	240	321	325	226	320	221	395	222	355	216	359	221	239	219	213
35264	11/2013	98	w	OS	uni	E	202	248	218	205	191	203	203												
35332	06/2013	85	w	OD	bds	E	265	254	255	254	260	268	253	259	252	256	253	257	251	266	249	251	250	256	275
35332	05/2013	85	w	OS	bds	E	225	191	294	203	211	195	319	199	229	363	246	189	385	196	245				
35500	01/2010	70	m	OS	uni	L	299	296	247	247	264	264	262	309	254	249	249	298	298	237	240	262	256	277	248
35549	04/2013	91	w	OS	uni	E	264	263	266	267	278	261	263	294	236										

72418	04/2013	91	w	OS	bds	E	301	230	226	223	222	444	258	217	222	258	213	214	214	285	217	222	222	233	229
72889	06/2013	93	m	OS	uni	E	460	380	358	358	383	335	310	356											
72940	06/2013	78	w	OD	uni	L	490	249	252	334	263	261	261	255	268	250									
72955	12/2013	87	w	OD	bds	E	341	258	232	242	336	235	344	262											
72955	12/2013	87	w	OS	bds	E	316	262	253	222	306	219	285	212											
73326	08/2013	87	w	OD	bds	E	595	261	378	352	352	311	299	336	290	293	308	420	291	293	287	95	401	265	257
73326	11/2013	87	w	OS	bds	E	377	227	219	215	367	209	413	209	230	221	239	227	300	223	266	226	240	396	228
73465	08/2013	80	w	OS	uni	E	310	190	166	166	156	155	149	151	155	154	151	154							
73512	09/2013	79	m	OD	bds	L	307	218	221	234															
73512	09/2013	79	m	OS	bds	L	285	218	243	243															
73632	10/2013	85	w	OD	uni	E	424	273	209	235	218														
73655	10/2013	97	w	OD	uni	E	365	252	228	243	209	209	208	208	207	229	205	242	249	244	196	212	244	196	235
73754	10/2013	90	m	OS	uni	E	257	214	289	230	229	303	289	229	235	235	235								
74201	01/2014	75	m	OS	uni	E	489	281	224	235	225	393	301	423	263	357	290	231	221	363	226	361	351	312	312
74405	01/2014	60	m	OD	uni	L	345	293	235	224	317	305	248	297	360	374									

74998	03/2014	80	m	OD	uni	L	356	215	218	215	223							
75013	03/2014	79	w	OS	uni	L	359	211	215	209	269	205	214	206	318	252	245	

Anmerkungen: Start = Startdatum der Messungen und Therapie; Med = Medikation (E = Eylea, L = Lucentis). Aus Platzgründen werden nur die ersten 19 Messungen dargestellt.

Tabelle 13. Studententabelle: Verläufe der LogMAR-Werte

KennNr	Start	Alter	Sex	OD / OS	UNI / BDS	Med	LogMAR zu Messung																
							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
183	11/2013	76	w	OS	uni	E	0,10	0,10	0,100	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,100	0,10	0,10	0,100	0,10	0,10	0,10	0,05
272	02/2013	77	m	OS	uni	E	0,40	0,40	0,400	0,32	0,40	0,40	0,40										
402	03/2015	79	w	OS	uni	E	0,20	0,32	0,320	0,32	0,25	0,25	0,32	0,25	0,30	0,250	0,25	0,25	0,300	0,30	0,25	0,25	0,32
573	09/2012	77	m	OS	uni	L	0,20	0,25	0,250	0,40	0,25												
661	07/2011	77	m	OD	uni	L	0,05	0,20	0,100	0,10	0,10												
1515	12/2012	94	w	OS	uni	L	0,05	0,10	0,100	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10								
2279	12/2011	86	w	OD	uni	L	0,32	0,25	0,250	0,25	0,25	0,32	0,32	0,25	0,25								
3179	04/2013	88	w	OD	bds	E	0,10	0,05	0,100	0,10	0,05												
3179	04/2013	88	w	OS	bds	E	0,20	0,25	0,250	0,20	0,25	0,25	0,16	0,25	0,25								
4161	09/2013	76	w	OD	uni	E	0,50	0,60	0,630	0,63	0,63	0,63	0,63	0,80	0,80	0,800	0,80	0,80	0,630	0,63	0,80	0,80	0,63
4271	07/2012	79	w	OS	uni	L	0,40	0,50	0,500	0,40	0,30	0,40	0,50	0,30	0,30	0,200	0,10	0,10	0,100	0,10	0,10	0,10	0,10
7992	10/2013	59	m	OD	uni	L	0,40	0,60	0,600	0,50	0,50	0,60											

66618	03/2012	75	w	OS	uni	L	0,20	0,40	0,400	0,40	0,30	0,25	0,25	0,10	0,25	0,100								
67349	01/2014	78	w	OD	bds	E	0,40	0,40	0,500	0,40	0,25	0,25	0,80	0,60	0,80	0,600	0,60	0,60	0,600	0,60	0,60	0,60	0,50	
67349	04/2014	78	w	OS	bds	E	0,32	0,50	0,500	0,03	0,50	0,60	0,60	0,60	0,60	0,800	0,60	0,50	0,500	0,60	0,60	0,60	0,60	
67362	05/2012	86	w	OD	uni	L	0,30	0,10	0,300	0,25	0,40	0,40	0,80	0,60	0,50	0,500	0,50	0,50						
67443	11/2011	75	w	OS	uni	L	0,32	0,20	0,320	0,20	0,32	0,32	0,40	0,40	0,40	0,300	0,30	0,40	0,500	0,40				
68058	12/2013	76	m	OS	uni	L	0,40	0,40	0,600	0,60	0,50	0,40	0,50	0,30										
68517	04/2013	89	w	OD	bds	E	0,40	0,10	0,050	0,05	0,05	0,10	0,10	0,10	0,25	0,125	0,10	0,10	0,100	0,25	0,25	0,10	0,10	
68517	12/2013	89	w	OS	bds	E	0,30	0,25	0,200	0,40	0,40	0,60	0,80	0,80	0,50	0,400	0,40							
69292	04/2012	85	w	OS	uni	L	0,05	0,05	0,050	0,05	0,05													
69777	06/2012	75	m	OS	uni	L	0,10	0,10	0,100	0,10	0,10	0,05	0,05	0,10	0,10	0,020								
70256	09/2013	81	m	OS	uni	E	0,30	0,40	0,400	0,30	0,30	0,40	0,25											
70483	03/2013	79	w	OD	bds	L	0,25	0,25	0,300	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,50	0,400	0,40	0,30	0,400	0,40				
70483	08/2012	79	w	OS	bds	L	0,10	0,25	0,250	0,40	0,25	0,10	0,10	0,25	0,10	0,250	0,10	0,25	0,400	0,40	0,40	0,40	0,40	
71011	10/2012	75	m	OD	uni	L	0,16	0,20	0,100	0,25	0,20	0,30	0,20	0,25										
71066	06/2013	75	w	OD	uni	E	0,40	0,40	0,300	0,25	0,40	0,40	0,50	0,50	0,40	0,600	0,40	0,40	0,250	0,40	0,40	0,50	0,30	

75013	03/2014	79	w	OS	uni	L	0,25	0,32	0,400	0,40	0,25	0,32	0,40	0,40	0,32	0,400	0,40
-------	---------	----	---	----	-----	---	------	------	-------	------	------	------	------	------	------	-------	------

Anmerkungen: Start = Startdatum der Messungen und Therapie; Med = Medikation (E = Eylea, L = Lucentis). Aus Platzgründen werden nur die ersten 17 Messungen dargestellt.