

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Hillenkamp

Langzeitergebnisse der Ranibizumabtherapie der altersabhängigen feuchten
Makuladegeneration

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Katharina Weindl
aus Konstanz

Würzburg, Juli 2018

Referent: Prof. Dr. Jost Hillenkamp
Koreferent: Prof. Dr. Dr. Götz Gelbrich
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2019

Die Promovendin ist Zahnärztin

Wahrlich, keiner ist weise, der nicht das Dunkel kennt.
Hermann Hesse

Für Xaver, Franziska, Mama und Christian

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Epidemiologie der AMD	2
1.1.1.	Prävalenz	2
1.1.2.	Inzidenz.....	2
1.1.3.	Natürlicher Verlauf.....	3
1.1.4.	Risikofaktoren	4
1.2.	Pathomorphologie der AMD	7
1.3.	Klinik und Diagnostik.....	8
1.3.1.	Trockene AMD	9
1.3.2.	Feuchte AMD	9
1.4.	Therapiemöglichkeiten der feuchten AMD.....	14
1.4.1.	Laserkoagulation.....	14
1.4.2.	Photodynamische Therapie.....	14
1.4.3.	Transpupillare Thermotherapie (TTT).....	15
1.4.4.	Chirurgische Therapie	16
1.4.5.	Strahlentherapie.....	17
1.4.6.	Pharmakologische Therapie.....	18
1.5.	Indikation	22
1.6.	Fragestellung.....	22
2.	Material und Methoden	24
2.1.	Studiendesign	24
2.2.	Rahmen	24
2.3.	Studienteilnehmer.....	24
2.4.	Primärer Endpunkt.....	25
2.5.	Untersuchungsmethoden und Verfahren.....	25
2.6.	Datenerhebung und Auswertung.....	32
2.7.	Bias	34
2.8.	Statistische Methoden.....	34
3.	Ergebnisse	36
3.1.	Studienteilnehmer.....	36
3.2.	Deskriptive Daten	37
3.2.1.	Demographie.....	38

3.2.2. Altersverteilung und Eingangsvisus.....	40
3.2.3. Nachbeobachtungsdauer und Injektionen	41
3.3. Primärer Endpunkt Visuserhalt.....	42
3.4. Visusverlauf	43
3.5. Injektionsserien.....	46
3.6. Netzhautdicke	47
3.7. Bias	49
3.8. Weitere Auswertungen.....	50
4. Diskussion	54
4.1. Hauptergebnisse.....	54
4.2. Einschränkungen	56
4.3. Interpretation.....	57
4.4. Übertragbarkeit, Generalisierbarkeit	69
5. Zusammenfassung.....	72
6. Abkürzungsverzeichnis	75
7. Literaturverzeichnis	77
8. Abbildungsverzeichnis	98
Danksagung	99

1. Einleitung

Nicht nur in Deutschland ist die altersbedingte bzw. altersabhängige Makuladegeneration (AMD) mit 40% die häufigste Ursache für schwere Sehbehinderung (erhebliche Minderung des zentralen Sehvermögens) und damit für den Bezug von Blindengeld (Finger et al. 2012). Auch in den USA und anderen kaukasischen Bevölkerungen steht die AMD an erster Stelle (Resnikoff et al. 2004).

Die Anzahl der Erblindungen in Deutschland (nach den strengen deutschen Kriterien $\text{Visus} \leq 0,02$) beläuft sich auf ca. 10.000 pro Jahr (Trautner et al. 2003).

Aufgrund der demographischen Entwicklung wurde eine starke Zunahme der Erblindungen in Zukunft befürchtet. Hochrechnungen für Deutschland gingen von einer Zunahme der Zahl der jährlichen gesamten Neuerblindungen um 25% von circa 10 000 auf 12 500 von 2010 bis 2030 aus (Finger et al. 2011a, 2011b). Es zeigt sich aber tatsächlich ein leichter Rückgang der Prävalenz von Blindheit und Sehbehinderung (Finger et al. 2012).

Weltweit sind etwa 33 Millionen Menschen - meist älter als 50 Jahre - betroffen, die durch AMD einen Visusverlust erleiden (Feigl und Morris 2011); etwa 3 Millionen sind blind aufgrund von AMD (Resnikoff et al. 2004). Für Deutschland wird die Zahl auf 4,2 Millionen geschätzt, die an frühen und späten Formen der AMD leiden. Davon entfallen 1,6 Millionen auf die Spätform und 2,6 Millionen auf die frühe Form der Makuladegeneration (Wolfram und Pfeiffer 2012).

In den letzten Jahren hat die Erforschung der AMD und ihrer Therapie stark zugenommen. Insbesondere die Angiogenese ist der Angriffspunkt möglicher Therapien. Schon in den siebziger Jahren wurde die antiangiogene Therapie als mögliche Alternative in der Krebstherapie entwickelt (Holz und Bindewald 2004). In der Augenheilkunde spielt der vascular endothelial growth factor (VEGF) eine zentrale Rolle in der Pathogenese der feuchten AMD. Anti-VEGF-Therapien, die durch eine Blockade des VEGF eine choroidale Neovaskularisation hemmen, beinhalten unter anderem die Wirkstoffe Pegaptanib-Natrium (Macugen®), Ranibizumab (Lucentis®) und Bevacizumab (Avastin®) (Holz 2011). Das neue Medikament Aflibercept (Eylea®) ist seit 2011 in den USA zugelassen und Bayer HealthCare erhielt die Zulassung in Deutschland Ende November 2012.

Seit Anfang 2007 ist Ranibizumab in Deutschland zugelassen. Zusammen mit Aflibercept stellen sie derzeit die Mittel der ersten Wahl dar. Bevacizumab hat als Off-Label-Medikament basierend auf den Ergebnissen der CATT-Studie die gleiche Effektivität (Pauleikhoff et al. 2014).

Zwei Studien (MARINA und ANCHOR) führten zur Zulassung von Ranibizumab in Amerika 2006 und Deutschland 2007 (Brown et al. 2006; Rosenfeld et al. 2006). Eine Regelversorgung mit Ranibizumab durch die Krankenkassen ist noch nicht etabliert und Einzellösungen sind entstanden, wodurch keine klare Behandlungsstrategie vorliegt. Immerhin konnte durch die Einführung von Gebührenpositionen für die intravitreale Medikamenteneingabe und Nachsorge im Oktober 2014 die Abrechnung erleichtert werden.

1.1. Epidemiologie der AMD

1.1.1. Prävalenz

Die Prävalenz beschreibt die Anzahl der erkrankten Individuen in einer Population.

Nach internationalem Einteilungssystem (Bird et al. 1995) beträgt die Gesamtprävalenz für **frühe ARM (age related maculopathy)** unter Kaukasiern in der Altersgruppe unter 55 Jahre 4%; in der Altersgruppe über 75 Jahre 24% (Holz 2011).

Prävalenzschätzungen der **späten AMD** zeigen eine exponentielle Zunahme nach dem 70. Lebensjahr. Die Gesamtprävalenz für Kaukasier in der Altersgruppe unter 55 Jahre beträgt ca. 0,0-0,2%, in der Altersgruppe über 75 Jahre 6,5% (Holz 2011).

Daten aus 3 Studien (Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Study und Blue Mountain Eye Study) ergaben folgende Resultate: Die Prävalenz einer ausschließlich neovaskulären Form der AMD steigt als erste mit dem Alter, danach die geographische Atrophie und zuletzt die Mischtypen (Holz 2011; Smith et al. 2001).

1.1.2. Inzidenz

Unter Inzidenz versteht man die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb einer definierten Population in einem bestimmten Zeitraum. Sie kann nur in Populationen bestimmt werden, die zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht wurden.

In der Beaver Dam Eye Study wurden zwischen 1988 und 1990 etwa 5000 von 6000 Einwohnern (im Alter zwischen 43 und 84 Jahren) der Kleinstadt Beaver Dam, Wisconsin, erstmals untersucht und alle 5 Jahre nachuntersucht. An der 20-Jahres-Untersuchung beteiligten sich immerhin noch über 1900 Einwohner (<http://www.bdeyestudy.org>, abgerufen am 1.3.2017). Nach über 20 Jahren Nachbeobachtungszeit von Teilnehmern der Beaver Dam Studie aus den **USA** liegen viele Daten vor:

Die kumulative 10-Jahresinzidenz für die frühe ARM beträgt 12,1%, die späte AMD 2,1%.

Personen, die älter als 75 waren, hatten sogar eine Inzidenz von 4,1% für die neovaskuläre Form der AMD (Klein et al. 2002).

Nach 15 Jahren beträgt die Inzidenz für die frühe ARM 14,3% und 3,2% für die späte AMD. Bei Personen über 75 Jahren lag die Inzidenzrate bei später AMD sogar bei 8% (Klein et al. 2007).

Nach 20 Jahren betrug die kumulative Inzidenz 24,4% für frühe ARM in der Beaver Dam Studie und 4,5% für die späte AMD (Myers et al. 2014).

Einer **australischen** Studie zufolge, welche 3271 in Melbourne lebende Personen im Alter von 40 Jahren und älter prospektiv verfolgte, beträgt die kumulative 5-Jahresinzidenz für frühe ARM 17,3% und für die späte AMD 0,49% (Mukesh et al. 2004).

Die 10-Jahresergebnisse der Blue Mountains Studie (welche 2900 Personen im Alter zwischen 49 und 97 Jahren prospektiv verfolgte, die in der Nähe von Sydney, **Australien**, leben) kamen zu folgenden Inzidenzraten: Die 10-Jahresinzidenz für frühe ARM beträgt 10,8% und für späte AMD 2,8% (Wang et al. 2007).

Nach 14 Jahren lag die Inzidenzrate in der **Copenhagen-City-Eye** Studie, welche 946 Personen im Alter zwischen 60 und 84 prospektiv verfolgte, bei 31,5% für frühe ARM und bei 14,8% für späte AMD (Buch et al. 2005).

1.1.3. Natürlicher Verlauf

Alle Studien, die den natürlichen Verlauf der ARM beschreiben, gehen von weichen Drusen und Pigmentveränderungen aus, die das Risiko für eine späte AMD erhöhen (Klein et al. 2002; van Leeuwen et al. 2003). Die Rotterdam Studie, die Beaver Dam Eye Studie und die Blue Mountains Eye Studie zeigten, dass das höchste Risiko für eine späte AMD ein großes Areal von Drusen in Kombination mit Pigmentveränderungen darstellt (Klein et al. 2002; Klein et al. 2007; van Leeuwen et al. 2003; Wang et al. 2007).

Für das Partnerauge gibt es ein Risiko an einer späten AMD zu erkranken; Schätzungen für das 5-Jahres-Risiko liegen bei 30-40% (Baun et al. 1993; Lang 2014; Holz 2011; Macular Photocoagulation Study Group 1993; van Leeuwen et al. 2003).

Die Progredienz ist signifikant rascher und massiver bei klassischer CNV und bei Mischformen. Eine okkulte CNV ist oft jahrelang stabil, selten auch mit spontaner Regression; RPE-Abhebungen haben funktionell die noch relativ beste Prognose (Augustin 2007).

1.1.4. Risikofaktoren

Es liegt eine Vielzahl von Studien zur Untersuchung der Risikofaktoren vor. Jedoch kommen viele zu widersprüchlichen Ergebnissen, was die Auswertung und die Anwendung schwierig machen.

Der wichtigste Risikofaktor ist das Alter, wie schon unter Prävalenz und Inzidenz beschrieben. Die mit ihm einhergehenden altersabhängigen Veränderungen finden vor allem in der Neuroretina und in dem retinalen Pigmentepithel statt. Die Alterung ist nicht nur umweltbedingt, sondern bezieht auch eine genetische Prädisposition mit ein (Holz 2011).

Klein stellt fest, dass nach **Kataraktextraktionen** ein erhöhtes Risiko für eine neovaskuläre AMD besteht (Klein et al. 1998a). Die Rotterdam Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen Kataraktchirurgie und früher AMD (Ho et al. 2008). 5-Jahres-Inzidenzanalysen aus Daten der Beaver Dam und Blue Mountains Studien ergeben eine positive Korrelation zwischen Kataraktchirurgie und später AMD (Wang et al. 2003). Nach einer ARED-Studie von 2009 ist kein klarer Zusammenhang festzustellen (Chew et al. 2009). Ausgewertete Daten der Beaver Dam Eye Studie zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen Kataraktoperationen und der Inzidenz von später AMD (Klein et al. 2012).

Eine **Hypertonie** geht mit einem erhöhten Risiko einer neovaskulären AMD einher und es gibt einen Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und AMD (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2000; Klein et al. 1997; van Leeuwen et al. 2003; Vingerling et al. 1995). Die Beaver Dam Eye Studie findet einen Zusammenhang zwischen Hypertonie und der 10-Jahres-Inzidenzrate der späten AMD, insbesondere für CNV (Klein et al. 2003).

Außerdem wird in mehreren Studien ein erhöhtes Risiko, vor allem für die neovaskuläre Form der AMD, bei **Rauchern** festgestellt (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2000; Klein et al. 1998b; Smith et al. 2001). Die Pathomechanismen sind aber noch nicht eindeutig geklärt. Einen guten Überblick geben Thornton (Thornton et al. 2005) und Neuner (Neuner et al. 2009). Patienten mit AMD sollten auf das Rauchen verzichten.

Lichtexposition wird als Risikofaktor für AMD angenommen, kann aber durch widersprüchliche Ergebnisse nicht verifiziert werden. Cruickshanks (Cruickshanks et al. 2001) bestätigt den Zusammenhang, einen aktuellen Literaturüberblick gibt Sui (Sui et al. 2013).

Nahrungsergänzungsmittel wie z.B. Vitamine und Zink können das Risiko verringern, eine fortgeschrittene AMD zu entwickeln (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2001; Chew 2013; SanGiovanni et al. 2007). Sie bewirken zwar nur eine Verlangsamung der Erkrankung, sind aber bei Personen mit hohem Risiko angebracht. Lutein, Zeaxanthin und Omega-3- Fettsäuren können nicht zur Verringerung des AMD Risikos beitragen (The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group 2013). Nur bei einigen Subgruppen ist Lutein plus Zeaxanthin anstelle von Beta-Carotin vorteilhaft (Chew 2013).

Außerdem gilt ein erhöhter **BMI** (Body-Mass-Index) als Risikofaktor für sowohl frühe AMD (Fraser-Bell et al. 2008; Smith et al. 1998) als auch für späte AMD (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2000; Delcourt et al. 2001).

Untersuchungen bei erkrankten Geschwistern und Zwillingsstudien sprechen für eine Beteiligung **genetischer Faktoren** bei der AMD. Aufgrund der Interaktion von unterschiedlichen Genen bei dieser komplexen Erkrankung gestaltet sich die Aufklärung der Pathologie jedoch als schwierig.

Die wichtigsten Gene, die das AMD-Risiko erhöhen, sind das Komplementfaktor H-Gen (CFH) und der Locus auf Chromosom 10 (10q26) mit mehreren Genen.

Einige Polymorphismen, die zur genetischen Erkrankungsdisposition beitragen, konnten 2005 entdeckt werden. Dabei kodieren die Gene für Proteine des Komplementsystems (Charbel Issa et al. 2005). Es sind die Gene für den Komplementfaktor H (CFH) auf dem Chromosom 1q32 (Edwards et al. 2005; Haines et al. 2005; Klein et al. 2005), von C3 und von Faktor B.

CFH besitzt eine Schlüsselfunktion im Komplementsystem, wobei die Aktivierung dieses Signalweges in einem Membranangriffskomplex resultiert, der für die Lyse der Zielzelle verantwortlich ist. Dieser Komplementfaktor reguliert bzw. hemmt außerdem den alternativen Weg der Komplementkaskade.

Die **CFH-Y402H** Variante schwächt diese regulierende Funktion und führt zu einer Überaktivierung des Komplementsystems und erhöht das AMD Risiko (Klein et al. 2005; Laine et al. 2007). Die eng verwandten Gene **CFHR1–5** regulieren die Komplementaktivierung. CFHR1 und CFHR3 konkurrieren mit CFH um eine C3-Bindungsstelle. Ein Fehlen der beiden Gene resultiert in einer verstärkten (nämlich hemmenden) Wirkung von CFH, also in einer verminderten Aktivierung der Komplementkaskade. Das AMD Risiko sinkt (Hughes et al. 2006).

Komplementfaktor B (**CFB**) ist ein Aktivator des alternativen Komplementweges. Zwei Varianten des CFB-Genoms, **CFB-R32Q** und **CFB-L9H** auf Chromosom 6p21 verringern das Risiko sowohl für eine frühe wie auch für eine späte AMD (Francis et al. 2009; Montes et al. 2009).

Das **C3** Gen liegt auf Chromosom 19p13.3-13.2. Die Aktivierung der Komplementkomponente 3 (C3) durch alle 3 Wege des Komplementsystems führt schließlich zu einem Membranangriffskomplex und zur Lyse der Zielzelle.

Die Varianten **R102G** und **P314L** mit ihren veränderten Proteinen führen zu einer veränderten Bindungsfähigkeit von C3 für pathogene Zelloberflächen oder andere Komplementproteine (Janssen et al. 2006). Sie wurden als Risikofaktoren für AMD identifiziert (Despriet et al. 2009; Maller et al. 2007; Park et al. 2009).

Der Komplementfaktor I (**CFI**) spielt eine Rolle bei der Inaktivierung und Spaltung von C3b. Mehrere Varianten scheinen ein AMD-Risiko zu bergen (Ennis et al. 2010; Fagerness et al. 2009).

Ein zweiter Risikogenort liegt auf Chromosom 10 (10q26) mit den Genen **ARMS2**, **PLEKHA1** und **HTRA1**.

Pleckstrin homology domain-containing protein family A member 1 (**PLEKHA1**) scheint nur schwach mit AMD assoziiert zu sein (Rivera et al. 2005; Schmidt et al. 2006).

LOC387715- oder das age-related maculopathy susceptibility 2 (**ARMS2**)-Gen stellt ein höheres Risiko für AMD dar (Rivera et al. 2005; Schmidt et al. 2006).

Das high temperature requirement factor A1 (**HTRA1**)-Gen trägt außerdem zur AMD Disposition bei (DeWan et al. 2006; Tang et al. 2009; Yang et al. 2006).

Apolipoprotein E (**ApoE**) reguliert den Lipid- und Cholesterintransport im zentralen Nervensystem. Es gibt 3 Varianten des ApoE-Gens: **ε2**, **ε3** und **ε4**.

Die ApoE-ε4-Variante besitzt durch mehrere Mechanismen einen protektiven Effekt, wohingegen die ε2-Variante einen gegenteiligen Effekt induziert (Bojanowski et al. 2006; Klaver et al. 1998; Lee et al. 2007b).

Außerdem konnten Forschungen weitere AMD spezifische Gene identifizieren: Gene des Gewebsinhibitors der Metalloproteinasen -3 auf Chromosom 22q12.1-13.2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-3, TIMP3), der hepatischen Lipase (LIPC) auf Chromosom 15q22, des plasmatischen Cholesteryltransferproteins (cholesteryl ester transfer protein, plasma, CETP) auf Chromosom 16q21, der Lipoproteinlipase (LPL) auf Chromosom 8p22 und des ATP- bindenden Transportproteins (ABCA1) auf Chromosom 9q22 (Chen et al. 2010; Holz 2011).

1.2. Pathomorphologie der AMD

Der entscheidende Mechanismus zur Entstehung einer AMD sind Alterungsprozesse des retinalen Pigmentepithels (RPE). Es ist postmitotisch und nicht mehr teilungsfähig. Eine wesentliche Funktion des RPE besteht in der Phagozytose, dem Abbau und der Entsorgung von Membranscheibchen der distalen Photorezeptor-Außensegmente. Lysosomen bauen das lipidreiche Material ab, nicht verwertbarer Debris wird durch die Bruch-Membran in die Aderhautgefäße transportiert.

Veränderungen im Alter beruhen auf oxidativen Prozessen, die zu einer Veränderung von Lipiden führen und von den Lysosomen des RPE nicht mehr abgebaut werden können. Das Material reichert sich an und beeinträchtigt verschiedene Funktionen der Zelle.

Außerdem finden natürliche Zelluntergänge statt (Apoptose), was zu einer Verbreiterung der verbliebenen RPE-Zellen führt und eine höhere Leistung der Zellen abverlangt.

Im Zytoplasma der Pigmentepithelzellen akkumuliert Lipofuszin altersabhängig; es wird außerdem als Biomarker für zelluläre Alterung und oxidative Schädigung betrachtet. Außerdem fallen eine Reduktion der Melanosomen und eine Dysfunktion der Mitochondrien auf.

In der Bruch-Membran fallen Verdickungen, Ablagerungen (Lipide, Glykoproteine und Proteine) und eine Auflösung der Struktur auf. Die verringerte Elastizität, der zunehmende Diffusionswiderstand und Ablagerungen in Form von Drusen behindern den metabolischen Austausch zwischen RPE und Choriokapillaris.

Veränderungen der Aderhaut machen sich bemerkbar in einer Vergrößerung der interkapillären Räume, geringerem Gefäßdurchmesser und weniger choroidaler Kapillaren.

Neovaskuläre Prozesse sind die Reaktion auf die veränderten Mechanismen der Bruch-Membran und des RPE. Durch eine Hypoxie wird vermehrt VEGF freigesetzt, was ein Gefäßwachstum induziert. Die Gefäßneubildungen können sich unter der RPE-Basalmembran ausbreiten (okkulte CNV) und dann durch das RPE in die neurosensorische Netzhaut vordringen (klassische CNV). Hyperpermeabilität und Hämorrhagien führen zu Abhebungen des RPE und der neurosensorischen Retina.

Im Gegensatz zur CNV steht bei der Atrophie ein Untergang der RPE Zellen im Vordergrund. Lipofuszinakkumulationen können eine Apoptose bewirken und schlussendlich eine Degeneration von Photorezeptoren und Choriokapillaris induzieren. Aus (Holz und Bindewald 2004; Holz 2011).

1.3. Klinik und Diagnostik

Die AMD ist eine progrediente Erkrankung. Sie betrifft den zentralen Komplex von Netzhaut, Pigmentepithel und Aderhaut. Die internationale Klassifikation teilt die AMD in ein Frühstadium (oder altersabhängige Makulopathie, ARM) und ein Spätstadium ein.

Als **Frühstadium** können folgende Veränderungen vorliegen:

- Weiche Drusen: gelbliche Ablagerungen, $\geq 63\mu\text{m}$ zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der Bruch-Membran
- irreguläre fokale Hyper- oder Hypopigmentierungen des retinalen Pigmentepithels

Im **Spätstadium** unterscheidet man zwischen trockener und feuchter Verlaufsform. Mit 85% ist die trockene AMD die häufigste Form, 15% der Patienten leiden an der aggressiven feuchten Form. Die feuchte Verlaufsform führt aber in über 90% der Fälle zu schweren Sehbeeinträchtigungen (Health Quality Ontario 2009; Lang 2014).

Die Veränderungen im Spätstadium der **trockenen** AMD:

- Geographische Atrophie des retinalen Pigmentepithels: scharf begrenzte Gebiete einer Atrophie von Photorezeptoren, des retinalen Pigmentepithels und der Choriokapillaris

Die Veränderungen im Spätstadium der **feuchten** AMD:

- choroidale Neovaskularisationen
- seröse oder hämorrhagische Abhebung des retinalen Pigmentepithels
- Riss des Pigmentepithels
- subretinale Fibrose

Eine spätere Vernarbung der Makula in Form einer disziformen Narbe (Holz 2011) wird als **Endstadium** bezeichnet.

1.3.1. Trockene AMD

Die trockene Form ist durch harte, kalzifizierte Drusen gekennzeichnet, die an Anzahl und Größe zunehmen und konfluieren. Es kommt zu einer fortschreitenden Atrophie des retinalen Pigmentepithels mit nachfolgender Degeneration der Retina und der Choriokapillaris. Im weiteren Verlauf vergrößern sich die Atrophieareale; man spricht dann von areolärer oder geographischer Atrophie. Die Netzhaut ist degeneriert und das retinale Pigmentepithel verschwunden.

Die Sehschärfe nimmt dabei nur langsam ab, der Patient bemerkt einen grauen Schatten im Zentrum des Gesichtsfeldes; es liegt ein relatives Zentralskotom vor.

Eine Therapie ist noch nicht bekannt, vorbeugend können Nahrungsergänzungsmittel, wie Vitamine und Zink eingenommen werden. Aus (Grehn 2012; Reim et al. 2004; Sachsenweger und Klauß 2003).

1.3.2. Feuchte AMD

Die feuchte Form der AMD kann sich aus jeder Form von Drusen oder Pigmentepithelveränderungen entwickeln, vor allem aber aus weichen oder konfluierenden Drusen.

Sie ist durch Ödeme, choroidale Neovaskularisationen (CNV) oder seröse Pigmentepithelabhebungen (siehe Abbildung 1) gekennzeichnet. Durch Risse in der Bruch-Membran können Gefäßneubildungen aus der Choroidea unter das Pigmentepithel oder sogar unter die Netzhaut einwachsen (siehe Abbildung 2). Durch die instabile Gefäßwand können Blutbestandteile und Flüssigkeit austreten und eine Abhebung des Pigmentepithels oder der Retina hervorrufen. Dies führt zum Untergang von Photorezeptoren und zu einer Vernarbung der Makula. Im Endstadium kann die fibrovaskuläre Narbe den gesamten hinteren Augenpol einnehmen (disziforme Makulopathie).

Zusammen mit kranzförmig angeordneten Lipidexsudationen wird die fibrovaskuläre Narbe als Junius-Kuhnt Makuladegeneration bezeichnet. (Grehn 2012; Reim et al. 2004).

Die Patienten können plötzlich nur noch verzerrt sehen, Linien werden wellenförmig wahrgenommen (z.B. im Amsler Netz) und die Sehschärfe nimmt ab. Außerdem können Störungen im Kontrast- und Farbsehen auffallen (Lang 2014). Letztendlich bleibt nur noch das periphere Gesichtsfeld erhalten, es liegt ein absolutes Zentralskotom vor (Reim et al. 2004).

Ophthalmoskopisch kann man häufig aufgrund einer Pigmentepithelabhebung oder serösen Netzhautabhebung im Zentrum der Netzhaut eine grau-braune rund begrenzte Vorwölbung erkennen. Eine subretinale Neovaskularisation ist oft durch einen unregelmäßig begrenzten, vorgewölbten grau-grünen Bereich gekennzeichnet. Im Spätstadium fällt die fibröse Narbe durch einen weißlichen scheibenförmigen Bezirk auf. (Grehn 2012).

Eine weitere noninvasive Untersuchungsmöglichkeit stellt das OCT (optische Kohärenztomographie) dar. Die Funktionsweise beruht auf der interferenzbasierten Bildgebung, in dem reflektierte Laserstrahlen erfasst werden und verrechnet werden. Dabei kann die Netzhautdicke bestimmt werden, Flüssigkeitsansammlungen und pathologische Veränderungen der Retina und des RPE, wie z.B. Epithelabhebungen dargestellt werden. Das OCT wird häufig zur Verlaufskontrolle eingesetzt. (Holz 2011).

Der Goldstandard stellt die Fluoreszenzangiographie (FLA) dar. Dabei wird ein Farbstoff (Fluoreszein oder Indozyaningrün) in eine antekubitale Vene injiziert und im Auge durch Licht einer spezifischen Wellenlänge zur Fluoreszenz angeregt. Zuerst ist die Fluoreszenz in der Choroidea sichtbar, ca. 1 Sekunde später sind die retinalen Gefäße sichtbar (Frühphase). Es folgen die Kapillaren und dann die Venolen und Venen bis zum Austritt aus dem Auge. Nach mehreren Runden durch den Blutkreislauf wird der Farbstoff nach ca. 5 Minuten vermehrt abgebaut und ausgeschieden (Spätphase). (Holz 2011).

Mithilfe der Fluoreszenzangiographie kann man die choroidalen Neovaskularisationen klinisch weiter unterteilen (Reim et al. 2004), siehe auch Abbildung 3.

Klassische CNV

In der Frühphase erkennt man eine scharf begrenzte Hyperfluoreszenz, in der Spätphase tritt eine zunehmende homogene Leckage (Farbstoffaustritt) im Gebiet der CNV auf (Abbildung 3 a-c). Die Lokalisation relativ zur Fovea kann in

- Extrafoveal: >200µm
- Juxtafoveal (1-199µm) und
- Subfoveal (direkt unter der Makula) unterschieden werden

(Reim et al. 2004).

Histologisch stellt sich die klassische CNV wie in Abbildung 2 b dar. Die fibrovaskuläre Gefäßmembran wächst durch das retinale Pigmentepithel bis unter die Netzhaut

Okkulte CNV

In der Frühphase der Fluoreszenzangiographie ist eine Abgrenzung nicht möglich. Die Gefäße besitzen keine besondere Hyperfluoreszenz, weisen aber eine Leckage im Spätstadium auf.

Sie wurde nach MPS (Macular Photocoagulation Study)-Kriterien in **fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebungen** und **Spätleckage unklarer Herkunft** eingeteilt (Augustin 2007; Reim et al. 2004). Nach Holz (Holz 2011) haben aber fast alle Patienten mit okkulten CNV eine fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung, was durch neuere Bildgebungsverfahren, wie z.B. das OCT, nachgewiesen werden konnte.

Histologisch stellt sich die okkulte CNV wie in Abbildung 2a dar. Die fibrovaskuläre Gefäßmembran wächst durch die Bruch-Membran unter das retinale Pigmentepithel.

Mischtypen

Außer rein klassischen oder okkulten Formen gibt es Läsionstypen mit klassischen und okkulten Komponenten. Die Patienten zeigen also sowohl oberhalb als auch unterhalb des retinalen Pigmentepithels eine CNV.

- Vorwiegend klassisch: Die Fläche des klassischen Anteils in der Fluoreszenzangiographie beträgt über 50%
- Minimal klassisch: Die Fläche des klassischen Anteils in der Fluoreszenzangiographie beträgt unter 50% der gesamten Läsion (Augustin 2007; Eter 2009).

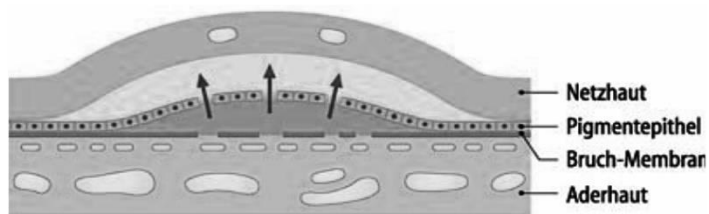
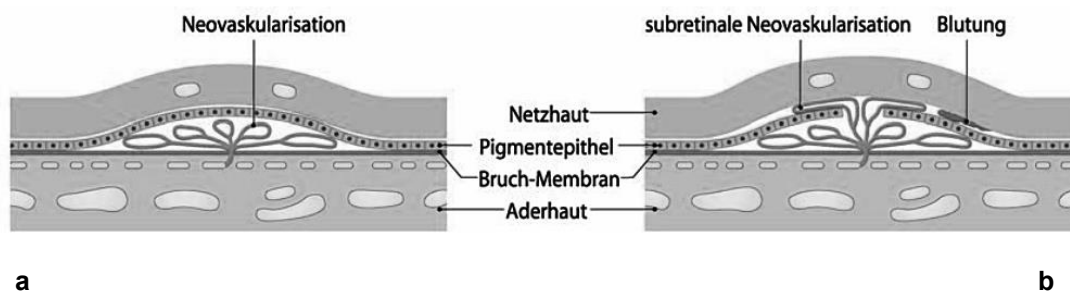


Abbildung 1

Schema der Abläufe bei altersbezogener Makuladegeneration. Pigmentepithelabhebung: Eintritt von Flüssigkeit unter das Pigmentepithel und die sensorische Netzhaut bei Defekt der Bruch-Membran und des Pigmentepithels



a

b

Abbildung 2

Schema der subretinalen Neovaskularisation bei altersbezogener Makuladegeneration: Aus der Choriokapillaris wachsen Gefäßschlingen durch die Bruch-Membran unter das Pigmentepithel und unter die sensorische Netzhaut.

a Gefäßneubildung unter dem Pigmentepithel (»okkulte« CNV).

b Gefäßneubildung durch das Pigmentepithel durchgebrochen (»klassische« CNV)

Abbildungen aus Augenheilkunde; Netzhaut; 2012; Seiten 256-257; Grehn; With permission of Springer Nature

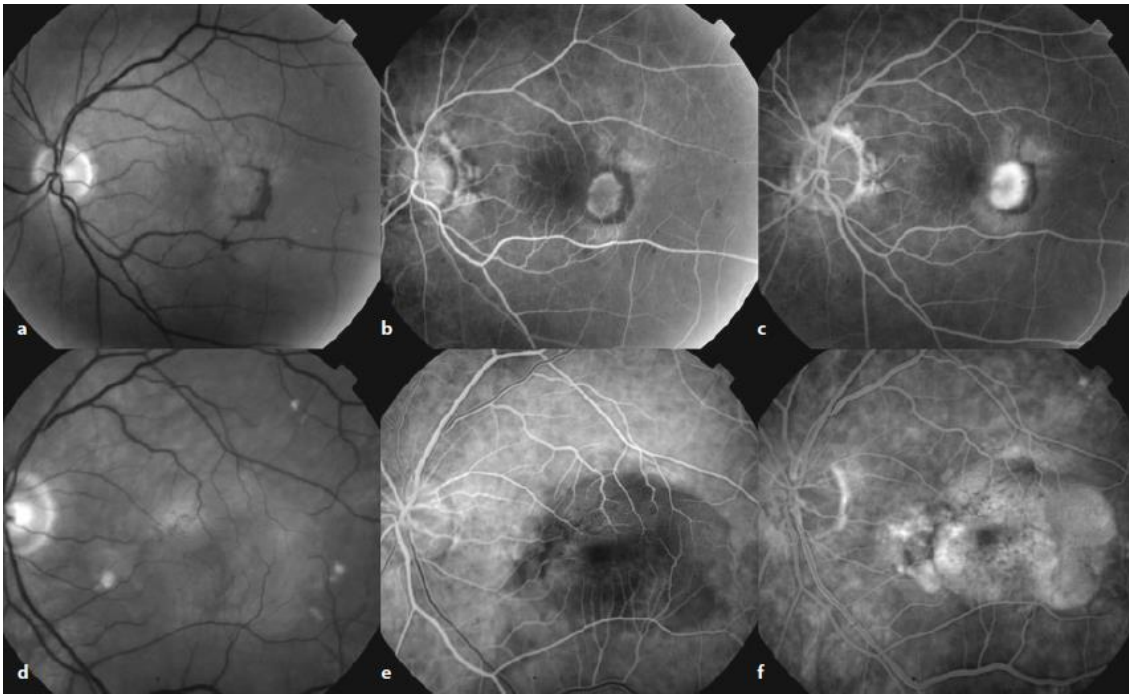


Abbildung 3

Choroidale Neovaskularisation

a-c ein Patient mit klassischer CNV mit subretinalem Blut (a) früher Hyperfluoreszenz (b) und später Leckage

d-f ein Patient mit überwiegend okkulten CNV, einer diffusen Erhöhung in der RPE-Schicht (d) früher Hypofluoreszenz (e) und unscharfer Hyperfluoreszenz (f)

Abbildung aus Altersabhängige Makuladegeneration; Imaging bei AMD; 2011; Seite 157; Holz, Pauleikhoff, Spaide, Bird; With permission of Springer Nature

1.4. Therapiemöglichkeiten der feuchten AMD

1.4.1. Laserkoagulation

Die Laserphotokoagulation war eine der ersten Therapieverfahren zur Behandlung der CNV. Sie sollte die choroidalen Gefäßneubildungen verschließen und so ein Fortschreiten der Krankheit verhindern. Aufgrund der meist nur stabilisierenden Effekte, besteht heute die einzige Indikation in der extrafovealen klassischen CNV (Holz 2011) oder kommt in Einzelfällen noch in Frage (Pauleikhoff et al. 2014).

Die Grundlage der Laserkoagulation im Gewebe ist die Umwandlung von Lichtenergie in Wärmeenergie, dabei reicht eine Temperaturerhöhung um 10-20°C aus (Eter 2009). Die Absorption erfolgt überwiegend im Melanin des retinalen Pigmentepithels und der Choroidea. Die Nekrose betrifft nur den Bereich der CNV. Dabei spielt die Wahl der Wellenlänge eine wichtige Rolle. Andere Parameter, wie Expositionszeit, Laserenergie und Punktgröße können verändert und angepasst werden. Grünes Licht wird am häufigsten im Bereich der Retina angewandt, wie z.B. der Argonlaser (514 nm) (Holz 2011).

Rezidive ereignen sich relativ häufig, vor allem im ersten Jahr nach der Behandlung und liegen meist am Rand der Koagulationsnarbe (Macular Photocoagulation Study Group 1986b, 1986a, 1991).

1.4.2. Photodynamische Therapie

Das Prinzip besteht in einer Inaktivierung der CNV in zwei Schritten. Zuerst wird ein primär nicht toxischer Photosensibilisator (Verteporfin) intravenös appliziert. Nach Anreicherung und Lichtaktivierung mittels Diodenlaser (mit einer Wellenlänge von $689\pm 3\text{nm}$) werden u.a. freie Radikale, verschiedene Zwischenprodukte und singulärer Sauerstoff gebildet, die die Endothelzellen beschädigen und schließlich zur Thrombose und zum Gefäßverschluss führen. Im Gegensatz zur Laserkoagulation dient die Lichtenergie nur zur Aktivierung chemischer Prozesse und führt allein nicht zur Nekrose. Für diese Reaktion wird Sauerstoff im Zielgewebe benötigt (Holz und Bindewald 2004; Eter 2009).

Indikation der PDT war früher eine überwiegend klassische CNV, später auch okkulte und minimal klassische Läsionen. Sie wurden durch die Ergebnisse der TAP- und VIP-Studien unterstützt (Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group 1999; Bressler 2001; Verteporfin in photodynamic therapy study group 2001).

Durch die neuen intravitrealen Behandlungsmöglichkeiten kommt die Therapie mit PDT nur noch bei der AMD Sonderform der polypoidalen choroidalen Vaskulopathie (PCV) in Betracht (Pauleikhoff et al. 2014).

Kombinationen von PDT mit Anti-VEGF-Medikamenten wurden in Pilotstudien (Antoszyk et al. 2008; Kiss et al. 2008) bereits getestet. Die Ergebnisse der MONT BLANC-Studie nach 12 Monaten zeigen aber keinen Vorteil der Kombination von PDT und Ranibizumab gegenüber der Ranibizumab monotherapie (Larsen et al. 2012). Im US-amerikanischen Studienarm (DENALI-Studie) kommt es zu einem höheren Visusgewinn bei der Ranibizumab monotherapie (Kaiser et al. 2012).

Eine 3fach Kombination aus PDT, Anti-VEGF-Therapie und Dexamethason wird diskutiert (Augustin 2009). Bei einigen kleinen Studiengruppen können Nachbehandlungen reduziert werden im Gegensatz zur alleinigen Anti-VEGF- Injektion; die Ergebnisse erweisen sich aber bislang ohne statistische Signifikanz (Augustin et al. 2007; Ehmann und García 2010; Forte et al. 2011).

1.4.3. Transpupillare Thermotherapie (TTT)

Ursprünglich zur Behandlung von Aderhautmelanomen entwickelt, wurde die Thermotherapie 1999 auch bei der altersabhängigen Makuladegeneration angewandt (Reichel et al. 1999).

Bei der TTT findet ein Infrarotdiodenlaser mit einer Wellenlänge von 810 nm Verwendung, die Energie wird von Melanin retinaler Pigmentepithelzellen und Melanozyten in der Aderhaut absorbiert und in Wärme umgewandelt (Mainster und Reichel 2000). Dabei wird das Gewebe im Gegensatz zur Laserbehandlung nicht photokoaguliert. Bei der Behandlung der CNV wird der Temperaturanstieg von Mainster und Reichel 2000 auf 10°C geschätzt (Mainster und Reichel 2000).

In Bezug auf den Wirkmechanismus gibt es Hinweise, dass die Aderhautzirkulation, Apoptose und Hitze Schock Proteine eine Rolle spielen.

Studien wurden bei Patienten mit okkulten sowie klassischen choroidalen Neovaskularisationen durchgeführt und zeigten eine deutliche Verbesserung oder Stabilisierung des Visus (Ahuja et al. 2001; Newsom et al. 2001; Park et al. 2001).

Einerseits zeigen neuere Studien mit einer PDT Vergleichsgruppe eine vergleichbare Wirkung der TTT (Maberley et al. 2005; Odergren et al. 2008), andererseits ergeben Studien mit TTT ohne Vergleichsgruppe keinen visusstabilisierenden Effekt (Haas et al. 2003; Myint et al. 2006).

Die Kombination mit Ranibizumab konnte die Injektionshäufigkeit verringern (Söderberg et al. 2012). Eine noch nicht nachgewiesene Wirksamkeit und Probleme bei der Dosierung machen weitere Studien notwendig.

1.4.4. Chirurgische Therapie

Submakuläre Chirurgie

Das Ziel ist hier nur die Entfernung der CNV unter der Makula. Nach einer Vitrektomie erfolgt eine mechanische Entfernung der CNV über eine kleine exzentrische Retinotomie (Guthoff und Schrader 2004). Dieses technisch einfache Verfahren ermöglicht auch die Entfernung von Blutkoageln, hat aber keine gute Visusprognose und teilweise zu hohe Komplikationsraten (Bressler et al. 2000; Augustin 2007). Deswegen werden heute die Makulatranslokation und Pigmentepithel-Aderhaut Transplantate bevorzugt, da sie erkranktes durch gesundes, autologes Gewebe aus retinalem Pigmentepithel und Aderhaut ersetzen (Holz 2011).

Makulatranslokation

Die gesamte Netzhaut wird auf ein intaktes RPE- und Choriokapillarisareal verlegt. Das geschieht entweder durch sklerale Faltung (Juan et al. 1998; Benner et al. 2001) oder durch eine zirkuläre Retinektomie mit Rotation der gesamten Netzhaut (Eckardt et al. 1999). Zum Ausgleich müssen die äußeren Augenmuskeln operativ verlegt werden.

Trotzdem sind Doppelbilder oder fehlende Raumorientierung möglich (Holz 2011). Mehrere Studien belegen einen Erfolg der Therapie, vor allem bei der 360° Rotation (Aisenbrey et al. 2002; Eckardt et al. 1999; Kirchhof 2002). Die Methode scheint vielversprechend, Ziemssen beschreibt die Makulatranslokation „als Alternative in bestimmten Situationen“ (Ziemssen und Gelisken 2009), weitere Untersuchungen stehen aber noch aus.

Pigmentepithelzelltransplantation

Dabei sollen erkrankte RPE Zellen durch funktionierende Zellen ersetzt werden. Zurzeit werden in Experimenten fetale und Erwachsenen-RPE-Zellen, Iris-Pigment-Epithelzellen und hämatopoetische Stammzellen eingesetzt (Abe et al. 2007; Thumann et al. 2000; Yamamoto et al. 1993).

Pigmentepithel-Aderhaut-Translokation (Patch)

Bei dieser Technik wird die CNV entfernt und ein freies Transplantat von Pigmentepithel, Bruch-Membran und Aderhaut unter die Makula verlagert. Es wird entweder eine 180° Retinotomie oder eine paramakuläre Retinotomie durchgeführt (Holz 2011). Bei autologen Transplantaten findet keine Immunreaktion statt, die Entnahmestelle liegt im Glaskörperraum. Langzeitergebnisse bestätigen einen stabilen Lesevisus über mehrere Jahre (Heussen et al. 2008; Maaijwee et al. 2007). Durch die schwierige Technik konnte sich diese Form der Makulachirurgie noch nicht durchsetzen.

1.4.5. Strahlentherapie

Ein weiterer Behandlungsansatz arbeitet mit ionisierenden Strahlen. Sie hemmen die Proliferation von Fibroblasten und Endothelzellen in Kapillaren choroidaler neovaskulärer Membranen.

Einerseits wird mit radioaktiven Applikatoren gearbeitet, die episkleral aufgenäht werden und nach einigen Tagen wieder entfernt werden. Oder es kommt die perkutane Teletherapie zum Einsatz. Als Strahlenquelle fungiert ein Linearbeschleuniger oder auch Kobalt-60; aufwändiger sind Protonenstrahlen (Holz und Bindewald 2004).

Resultate aus Studien ergeben keine Wirksamkeit der Strahlentherapie (The Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration (RAD) Study Group 1999), die Nebenwirkungen sind außerdem hoch (Katarakt, Strahlenretinopathie, Optikusneuropathie, Sicca-Syndrom usw.).

Eine andere Möglichkeit ist der Einsatz einer Strontiumquelle im Rahmen einer Pars plana Vitrektomie, in Kombination mit einer intravitrealen Eingabe von Ranibizumab oder Bevacizumab (Schrader et al. 2008).

Die CABERNET-Studie konnte aber keinen Vorteil der Bestrahlung feststellen (Dugel et al. 2013).

Die MERITAGE-Studie prüfte die Kombination einer Strahlentherapie mit Ranibizumab bei Patienten mit vorhergehender erfolgloser Anti-VEGF-Therapie und kam zu positiven, d.h. visusstabilisierenden Ergebnissen (Dugel et al. 2012).

Zurzeit wird die Strahlentherapie nur in klinischen Studien angewandt (Holz 2011).

Laut Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA vom Juni 2015 kann eine stereotaktische adjuvante Strahlentherapie in Ausnahmefällen erwogen werden (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands 2015).

1.4.6. Pharmakologische Therapie

Antiangiogenese

Ziel ist die selektive Inhibition neovaskulärer Proliferationen auf Choriokapillarebene mit möglicher Prävention der CNV-Entstehung oder Inaktivierung bestehender CNV-Komplexe (Augustin 2007).

Innerhalb der VEGF-Wirkungskette gibt es verschiedene Ansatzpunkte.

Freies VEGF und seine Isoformen können durch Antikörper, Antikörperfragmente, Proteine oder passende Oligonukleotide blockiert werden;

zu den Wirkstoffen gehören Pegaptanib-Natrium, Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept.

Die Synthese von VEGF und VEGF-Rezeptoren kann mit Hilfe von small interfering RNA inhibiert werden, indem die messenger-RNA blockiert wird.

Die intrazelluläre Signalkette kann durch Blockierung der Rezeptoren oder im späteren Verlauf durch Blockierung der Rezeptor-Tyrosinkinasen gestoppt werden.

Inhibition von freiem VEGF

Pegaptanib (Macugen®)

Pegaptanib ist seit Anfang Juni 2006 unter dem Handelsnamen Macugen® in der Dosierung von 0,3 mg pro Injektion für die Behandlung der neovaskulären AMD in Deutschland zugelassen. Dieses Medikament ist ein Oligonukleotid-Aptamer, das wie ein Antikörper spezifisch an VEGF₁₆₅ bindet. Durch den natürlichen Abbauvorgang muss die intravitreale Injektion alle 6 Wochen wiederholt werden.

Die VISION-Studie (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group et al. 2006) zeigte erste Erfolge, vor allem bei Patienten mit frühen Läsionen. Weitere Studien konnten eine Visusstabilisierung bestätigen (Feucht et al. 2008; Weber et al. 2010).

Pegaptanib wird laut gemeinsamer Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA (Stand November 2014) (Pauleikhoff et al. 2014) derzeit nicht als erste Wahl zur Therapie der CNV angesehen.

Bevacizumab (Avastin®)

Ein vollständig humanisierter monoklonaler Antikörper, der als Inhibitor gegen alle Isoformen des Wachstumsfaktor VEGF wirkt und sozusagen die Ursprungsform des Ranibizumab darstellt.

Bevacizumab wurde 2004 in den USA zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms zugelassen. Für die intravitreale Injektion besteht keine Zulassung und kann nur als Off-Label-Nutzung durchgeführt werden. Ein positiver Effekt in der Behandlung der neovaskulären AMD ist nachgewiesen (Bashshur et al. 2009; Pedersen et al. 2009; Schouten et al. 2009).

Bevacizumab stellt trotz des Status einer Off-Label-Anwendung und des Fehlens von Zulassungsstudien eine rationale Behandlungsalternative dar.

Das gilt vor allem im Hinblick auf Probleme mit der Behandlungsfinanzierung oder Kostenübernahme bei einer Ranibizumabtherapie (Pauleikhoff et al. 2014).

Daten aus den CATT- und IVAN-Studien zeigten eine vergleichbare Wirkung von Bevacizumab und Ranibizumab bei Anwendung des gleichen Therapieschemas (Chakravarthy et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013; Martin et al. 2011; Martin et al. 2012).

Ranibizumab (Lucentis®)

Im Januar 2007 wurde Ranibizumab, ein Anti-VEGF-A Antikörperfragment, für die Behandlung der neovaskulären AMD in Deutschland zugelassen mit einer Dosierung von 0,5 mg pro Injektion. In der deutschen Fachinformation von 2008 wird eine initiale Aufsättigung von drei Injektionen gefolgt von einer individuellen, visusabhängigen Erhaltungstherapie empfohlen (Novartis Pharma 2008).

Phase-III-Studien belegen einen visusstabilisierenden oder sogar verbessernden Effekt. Dabei wurden sowohl vorwiegend klassische (Brown et al. 2006; Brown et al. 2009; Kaiser et al. 2007b) wie auch okkulte und minimal klassische Membranen (Boyer et al. 2007; Chang et al. 2007; Kaiser et al. 2007a; Rosenfeld et al. 2006) untersucht. Die PIER-Studie zeigt, dass ein dreimonatiges Intervall zwischen den Ranibizumabeingaben zu einem Visusabfall führt (Regillo et al. 2008; Abraham et al. 2010). In der PrONTO-Studie erfolgten die Injektionen bedarfsorientiert nach festgelegten Behandlungskriterien (Fung et al. 2007) und erzielten den gleichen Behandlungserfolg mit weniger Injektionen als die Phase-III-Studien (Lalwani et al. 2009).

Im weiteren Verlauf wurde eine Kombinationstherapie mit PDT und Ranibizumab untersucht. Die Ergebnisse der FOCUS-Studie belegen eine Überlegenheit der Kombination gegenüber der alleinigen PDT Therapie (Antoszyk et al. 2008; Heier et al. 2006).

Die PROTECT-Studie sollte die Verträglichkeit bei gleichzeitiger Applikation mit der PDT prüfen, was auch gelang (Kiss et al. 2008; Schmidt-Erfurth und Wolf 2008).

Bevacizumab und Ranibizumab wurden in mehreren Studien (CATT-Studie in den USA, IVAN-Studie in GB, MANTA-Studie in Österreich, VIBERA-Studie in Deutschland, LUCAS-Studie in Norwegen, GEFAL-Studie in Frankreich) systematisch hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit miteinander verglichen. Erste Ergebnisse, allerdings mit einem kleinen Patientenkollektiv, können keinen Unterschied feststellen (Subramanian et al. 2010). Die 1- und 2-Jahresergebnisse der CATT- und IVAN-Studie mit größerem Patientenkollektiv zeigen bei beiden Medikamenten eine Gleichwertigkeit (Chakravarthy et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013; Martin et al. 2011; Martin et al. 2012).

Aflibercept (Eylea®)

Aflibercept bindet alle VEGF-Isoformen und zusätzlich den Plazentawachstumsfaktor (PlGF), es besteht aus einem IgG-Trägermolekül mit 2 Rezeptordomänen VEGFR₁ und VEGFR₂ (Holz 2011). Phase-I- und II-Studien belegen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Aflibercept (Heier et al. 2011; Nguyen et al. 2006; Nguyen et al. 2009).

Phase-III-Studien (VIEW-1 und -2) mit Ranibizumab als Vergleichsgruppe zeigen, dass Aflibercept nicht unterlegen ist (Heier et al. 2012; Schmidt-Erfurth et al. 2014; Yuzawa et al. 2015). Diese vielversprechenden Ergebnisse führten zu einer Zulassung von Aflibercept im November 2011 in den USA durch die FDA. Für Europa wurde das Medikament Ende November 2012 zugelassen.

Inhibition der Synthese von VEGF und VEGF-Rezeptoren

siRNA („small interfering RNA“)

Eine andere Möglichkeit der Antiangiogenese besteht darin, die intrazelluläre VEGF-Produktion herunterzuregulieren (Wirkstoff Bevasiranib) oder die Expression von VEGF-1-Rezeptoren zu verhindern (Wirkstoff Sirna-027). Das Medikament wird intravitreal injiziert. Bei dieser Technik wird synthetische siRNA in die Zelle eingeschleust, messenger-RNA wird damit gebunden und abgebaut.

VEGF Moleküle oder Rezeptoren werden nicht mehr produziert (Holz 2011).

siRNA gegen VEGF (Bevasiranib) wurde erfolgreich getestet und untersucht (Singerman 2009; Garba und Mousa 2010). Eine Phase-III-Studie (COBALT) wurde jedoch vorzeitig abgebrochen, da die erwartete Wirkung nicht nachgewiesen werden konnte. Eine Vergleichsstudie zwischen Ranibizumab und Bevasiranib (CARBON) wurde gar nicht erst initiiert.

Zum Wirkstoff sirna-027 liegt eine Phase-I-Studie vor, die eine Visusstabilisierung oder sogar Verbesserung bei einem kleinen Patientenkollektiv aufzeigt (Kaiser et al. 2010). Eine weitere Phase-II-Studie wurde jedoch vorzeitig beendet.

Neue Ergebnisse zeigen, dass die Wirkung der siRNA möglicherweise unspezifisch durch Toll-like Rezeptoren (TLR₃) erzielt wird (Kleinman et al. 2012) und neue Fragen aufwirft.

Inhibition der intrazellulären Signalkette

Proteinkinaseinhibitoren

Die Wirkung der VEGF Moleküle erfolgt intrazellulär durch eine Aktivierung von Proteinkinasen und vor allem Tyrosinkinasen.

Die Antikörper, Peptide oder Inhibitoren sollen in den RPE-Zellen die Proteinkinase inaktivieren und die VEGF-Wirkung so einschränken. Neue Wirkstoffe wie Vatalanib, TG100801, Pazopanib, AG013958 und AL39324 sind in der Entwicklung (Holz 2011). Einen guten Überblick über zukünftige Entwicklungen gibt das Buch von Bandello (Bandello und Silva 2010), nachzulesen auf <http://www.amdbook.org/content/amd-future-perspectives-new-promising-drugs>.

Natürliche VEGF Gegenspieler

VEGF steht normalerweise in einem Gleichgewicht zu seinen natürlichen Gegenspielern. Die zwei wichtigsten sind PEDF und Endostatin. In ersten Studien mit Adenoviren als Vektoren konnte ein stabilisierender Effekt beobachtet werden (Campochiaro et al. 2006; Mori et al. 2001).

Andere Ansätze

Triamcinolon

Ein Steroid, das einen angiostatischen Effekt über Inhibierung des Matrixproteins Plasminogen Aktivator Inhibitor PAI-1 zeigt. Außerdem wirkt es antientzündlich sowie antifibrotisch. Steroide haben ein gewisses antiangiogenetisches Potential und bewirken eine Stabilisierung von Endothel und Basalmembran, als Monotherapie ist der Effekt auf die

CNV beschränkt. Bisherige Studien können keinen Vorteil der Behandlung auf die Visusprognose feststellen (Gillies et al. 2003; Lee et al. 2007a). Weitere Studien (Gamulescu et al. 2009; Maberley 2009), die eine Kombinationstherapie mit vornehmlich PDT und Triamcinolon untersuchten, kamen zu keinem anderen Ergebnis. Untersuchungen mit einer Kombination von Triamcinolon und Bevacizumab jedoch scheinen bei PE-Abhebungen durch eine CNV Erfolg versprechender zu sein (El Matri et al. 2010).

1.5. Indikation

Die Indikation für Ranibizumab ist die Behandlung der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. Es gibt keine Einschränkungen, alle Membrantypen können therapiert werden. Eine Kontraindikation besteht nur bei einer okularen oder periokularen Infektion und bei einer intraokularen Entzündung (Novartis Pharma 2008). 2011 wurde die Indikation auf diabetisches Makulaödem und auf retinalen Venenverschlüssen, 2013 auf eine CNV aufgrund einer pathologischen Myopie erweitert (European Medicines Agency 2015).

1.6. Fragestellung

Bislang liegen Daten aus kontrollierten Studien vor, die sich auf ein eingeschränktes Patientenkollektiv beziehen (Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009; Regillo et al. 2008; Abraham et al. 2010; Heier et al. 2006; Antoszyk et al. 2008). Was fehlt sind Daten aus der Routineversorgung.

Zudem bilden die Daten nur einen eingeschränkten Zeitraum ab von maximal zwei Jahren (Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009; Regillo et al. 2008; Abraham et al. 2010; Heier et al. 2006; Antoszyk et al. 2008). Mittel- und langfristige Ergebnisse aus dem Alltag der Ranibizumabtherapie fehlen zum Zeitpunkt der Fragestellung (2008).

Die Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration soll den Visus auf lange Sicht erhalten und eine Verschlechterung verhindern. Der Visuserhalt nach einem Jahr ist der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie. Er ist definiert als ein Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel über die Zeitdauer von 12 Monaten (Novartis Pharma 2008; Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009), das entspricht drei Zeilen auf der Snellen-Sehtafel oder 0,3 log-Einheiten.

Es soll die Prävalenz/Inzidenz des Visuserhalts nach einem Jahr bei der Therapie mit Ranibizumab geschätzt werden.

Zudem soll untersucht werden, welche Parameter den Visuserhalt nach einem Jahr beeinflussen? Die Parameter Alter, Geschlecht, Ausgangssehschärfe und erfolgte Therapien sollen dazu untersucht werden.

Es soll der Verlauf des Visus in der Behandlungszeit und in der Nachbeobachtungszeit für die Gesamtkohorte und aufgeteilt nach Anzahl der Injektionen dargestellt werden.

Patienten mit Rezidiv erhalten eine zweite Injektionsserie. Es werden Patienten verglichen, bei denen eine Serie ausreichend war mit Patienten, die eine zweite Serie erhalten haben hinsichtlich der Baseline-Charakteristiken.

Wie verändert sich die Netzhautdicke vom Zeitpunkt der OP zum 1-Jahres-FollowUp und welchen Zusammenhang gibt es zwischen der Änderung der Netzhautdicke und der Änderung des Visus innerhalb des 1-Jahreszeitraumes?

Welche anatomischen Befunde gibt es zu Beginn und wie verändern sie sich während der Therapie und in der Nachbeobachtungszeit?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Diese Längsschnitt-Studie beruht auf retrospektiv ausgewerteten Patientendaten aus dem klinischen Alltag, die anonymisiert wurden. Ein Ethikvotum war dafür nicht erforderlich.

2.2. Rahmen

Im Dezember 2007 wurden diejenigen Patienten mit den passenden Einschlusskriterien ausgewählt, bei denen im Jahr 2007 eine Ranibizumabbehandlung durchgeführt wurde. Der Behandlungsbeginn fand im Jahr 2007 statt und die Patienten wurden über ein Jahr lang in der Universitätsaugenklinik Würzburg betreut. Weitere Nachuntersuchungen von den Hausaugenärzten wurden bis ins Jahr 2009 erhoben.

2.3. Studienteilnehmer

Im Dezember 2007 wurde eine Liste der möglichen Studienteilnehmer durch den Betreuer über die klinikinterne Software erstellt, die im Laufe des Jahres Ranibizumab an der Universitätsaugenklinik Würzburg erhielten. Nach Ausschluss der Patienten nach den unten genannten Kriterien verblieben 375 Studienteilnehmer. Sie wurden von ihrem Augenarzt an die Augenklinik Würzburg zur Weiterbehandlung überwiesen oder stellten sich selbst vor. Die meisten Patienten klagten über Verschwommensehen (Metamorphopsien), vor allem beim Lesen und über einen Verlust an Sehschärfe. Bei allen wurde eine feuchte AMD mit choroidaler Neovaskularisation festgestellt, die Ausprägungen waren jedoch unterschiedlich, d.h. alle Formen der AMD (von okkult bis klassisch) wurden in die Therapie mit einbezogen. Von diesen 375 Patienten erhielten 150 Personen im Vorfeld schon ein anderes Medikament oder ein anderes Behandlungsverfahren und wurden aufgrund eines Rezidivs oder einer Visusverschlechterung auf Ranibizumab umgestellt.

35 Patienten erhielten im Vorfeld mindestens eine PDT und 115 bekamen Bevacizumab. Die anderen 225 Patienten erhielten Ranibizumab als Ersttherapie.

In die Studie wurden folgende Patienten eingeschlossen:

- Männer und Frauen über 50 Jahre
- Aktive Choroidale Neovaskularisation aufgrund einer altersabhängigen Makuladegeneration
- Klassisch, okkult und Mischformen
- Vorbehandlung mit Bevacizumab
- Vorbehandlung mit PDT

Ausgeschlossen waren Patienten mit CNV aufgrund einer anderen Erkrankung, wie z.B. diabetische Retinopathie, Venenastverschluss oder hohe Myopie. Außerdem wurden Patienten mit einer anderen Vorbehandlung (Triamcinolon, rTPA und Pegaptanib) ausgeschlossen.

2.4. Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt und Ziel der Behandlung mit Ranibizumab ist der Visuserhalt. Der Visuserhalt ist definiert als ein Verlust der Sehschärfe von weniger als 15 Buchstaben auf der ETDRS-Tafel über die Zeitdauer von 12 Monaten (Novartis Pharma 2008; Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009), das entspricht 3 Zeilen auf der Snellen-Sehtafel oder 0,3 log-Einheiten. Eine Visusverschlechterung soll verhindert werden.

2.5. Untersuchungsmethoden und Verfahren

Bei der Erstvorstellung wurde eine sorgfältige allgemeinmedizinische, eine augenärztliche, sowie eine Familien-Anamnese erhoben. Dazu gehören: Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen, Operationen, v.a. Kataraktoperationen, Brillenstärke, erfolgte Therapien, Lesevermögen und Alltagsbewältigung. Außerdem wurden Symptome, wie z.B. Metamorphopsien und die Zeitdauer einer Sehverschlechterung erfragt. Die ausführliche augenärztliche Untersuchung wurde durch ein FLA und OCT beider Augen ergänzt.

Zur augenärztlichen Basisuntersuchung gehören (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 1998):

- Inspektion der Augen und der Lider
- Kontrolle vorhandener Sehhilfen

- Objektive Refraktionsbestimmung, d.h. Bestimmung der Brechkraft des Auges, z.B. mithilfe der Skiaskopie oder der Refraktometrie; bei Abweichungen entsteht eine Fehlsichtigkeit
- Subjektive monokulare Refraktionsbestimmung und Bestimmung der Sehschärfe, in der Nähe und der Ferne
- Untersuchung der Pupillenreaktion
- Untersuchung der Augenstellung und -beweglichkeit
- Untersuchung des vorderen und mittleren Augenabschnitts an der Spaltlampe, d.h. Untersuchung der Augenoberfläche und der transparenten Gewebe von Hornhaut, Vorderkammer und Linse bei 6- bis 40facher Vergrößerung
- Tonometrie, d.h. Bestimmung des Augeninnendrucks
- Direkte oder indirekte Ophthalmoskopie mit Beurteilung des zentralen Fundus, Sehnervenaustritt, Blutgefäße und der Netzhautperipherie;
- Spaltlampenmikroskopie mit Dreispiegelkontaktglas oder starker Lupe, d.h. Glaskörper, Papille und Netzhaut können damit untersucht werden (Dietze und Artes 2008)

Bei einer altersabhängigen Makuladegeneration werden weiterhin folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Amsler-Test zur frühzeitigen Erkennung von Metamorphopsien
- Fundusfotografie des Augenhintergrundes zur Dokumentation des Befundes und des Verlaufes
- Eine optische Kohärenztomographie (OCT) zur Darstellung der Netzhautstruktur und ihrer Dicke
- Eine Fluoreszeinangiographie (FLA) zur Aufdeckung von undichten Gefäßen

Im Einzelfall erfolgten weitere Untersuchungen:

Elektrophysiologische Untersuchungen, Perimetrie (Prüfung des Gesichtsfeldes) bei funktionellen Ausfällen oder Ultraschalluntersuchungen bei fehlendem Funduseinblick.

Bei allen Patienten wurde die Diagnose einer CNV bei altersabhängiger Makuladegeneration gestellt, allerdings war der Ausprägungsgrad innerhalb der Studienpopulation verschieden. Die Membranen wurden in verschiedene Gruppen eingeordnet: klassisch (>80%), überwiegend klassisch (>50%), minimal klassisch (<50%), nur PE-Abhebung und okkult.

Die für diese Arbeit wichtigen Untersuchungen und Befunde werden im Folgenden genauer erläutert.

Der **Visus** bzw. die **Sehschärfe** wurde mithilfe einer Snellen Tafel ermittelt (Abbildung 4). Als Sehschärfe bezeichnet man die Fähigkeit zwei Objektpunkte als getrennt wahrzunehmen. Das Auge kann zwei Objektpunkte dann getrennt wahrnehmen, wenn in der Fovea centralis zwischen zwei gereizten Netzhautelementen mindestens ein ungereiztes Netzhautelement liegt. Dies ist bei einem Abstand der Figuren von ca. 1 Winkelminute der Fall. Hierauf basieren die Zeichen, die zur Prüfung der Sehschärfe verwendet werden (Optotypen): Die hierfür verwendete Strichstärke sowie die Zwischenräume zwischen den Sehzeichen erscheinen unter einem Gesichtswinkel von 1 Winkelminute oder einem Vielfachen davon (Grehn 2012).

Der Kehrwert des kleinsten Seh winkels für die Strichstärke oder Lücke entspricht dem **Dezimalvisus V** (einheitenlos); d.h. $V = 1/\text{Sehwinkel}$. Beträgt der Sehwinkel für eine Lücke z.B. eine Winkelminute ($1'$), liegt der Visus bei 1,0. Muss die Lücke einen Winkel von $2'$ einnehmen, damit das Sehzeichen erkannt wird, beträgt der Visus 0,5.

Auf der Sehprobentafel für den **Snellen-Visus** ist neben den Zeilen die Entfernung angegeben, in der ein Normalsichtiger mit Sehschärfe 1,0 sie lesen kann. Man drückt die Sehschärfe durch einen Bruch aus, bei dem der Prüf abstand im Zähler und die Sollentfernung der gerade noch gelesenen Zahlengröße (die Zahl neben jeder Zeile der Sehprobentafel) im Nenner angegeben ist (Grehn 2012). Die Prüfentfernung beträgt normalerweise 6m, es ergeben sich also Brüche, wie z.B. $6/6$, $6/12$ oder $6/60$. Es gilt: $\text{Visus} = \text{Prüfentfernung} / \text{Normalentfernung}$. Die Sehprobentafeln dafür zeigen meist die Visusstufen zwischen 0,1 und 1 oder 1,2 in gleichmäßiger Abstufung. In der Reihe für einen hohen Visus sind mehr Sehzeichen als in der Reihe für einen geringen Visus (siehe Abbildung 4) (Dietze und Artes 2008).

Dagegen sind **ETDRS-Tafeln** (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) anders aufgebaut. Sie haben eine logarithmische Abstufung, jede Reihe hat 5 Buchstaben und die Ratewahrscheinlichkeit ist etwa gleich hoch. Die Bewertung des Visus kann auch buchstabenweise erfolgen (Dietze und Artes 2008). Es wird der **logMAR** angegeben, der dekadische Logarithmus des minimum angle of resolution (MAR), also des kleinsten Auflösungswinkels. Es gilt: $\log\text{MAR} = \log(V^{-1})$ und $V = (10^{\log\text{MAR}})^{-1}$.

V ist der Dezimalvisus; der logMAR ist einheitenlos.

Ein Dezimalvisus von 1,0 entspricht also einem logMAR-Visus von 0. Für bessere Sehschärfen, wird der logMAR zunehmend negativ, für schlechtere zunehmend positiv (Dietze und Artes 2008). Die Abstufung zwischen den Reihen entspricht 0,1 logarithmische Einheiten, jeder Buchstabe einer Reihe mit 5 Buchstaben entspricht 0,02 log-Einheiten. Die Visusbestimmung kann also hier viel exakter erfolgen (Dietze und Artes 2008).

Bei modernen Sehzeichenprojektoren ist die Größe der Optotypen so gehalten, dass 3 Sehschärfestufen jeweils einer Sehwinkelverdoppelung entsprechen (die Sehwinkelverdoppelung ist jeweils fett gedruckt): **0,05**; 0,08; 0,1; **0,125**; 0,16; 0,2; **0,25**; 0,32; 0,4; **0,5**; 0,63; 0,8; **1,0**; 1,25; 1,6; **2,0** (Grehn 2012). Hat sich die Sehschärfe bei einem Patienten von 0,1 auf 0,2 verbessert, dann hat sich seine Sehschärfe verdoppelt, d.h. sein Auflösungsvermögen (»Grenzwinkel«) hat von 10 Winkelminuten ($1/10 = 0,1$) auf 5 Winkelminuten ($1/5 = 0,2$) zugenommen. Wenn die Sehschärfe von 0,5 auf 1,0 ansteigt, hat sich der »Grenzwinkel« ebenfalls nur verdoppelt (von 2 Winkelminuten ($1/2=0,5$) auf 1 Winkelminute ($1/1=1,0$)) (Grehn 2012).

Ophthalmoskopie

Für die Untersuchung der Netzhaut wird der Augenspiegel (Ophthalmoskop) genutzt, die Pupille wird ggf. mittels Mydriatikum erweitert. Es gibt zwei Untersuchungsmethoden, die direkte und die indirekte Ophthalmoskopie. Bei der **direkten** Untersuchung geht der Arzt mit dem Augenspiegel sehr nah an den Patienten heran und betrachtet durch die Pupille den Augenhintergrund des Patienten, hier sieht der Arzt ein aufrechtes Bild in 16facher Vergrößerung. Details können sehr gut erkannt werden. Bei der **indirekten** Untersuchung steht der Arzt weiter entfernt und hält eine Sammellinse mit 20 dpt vor das Patientenauge. Der Arzt sieht ein umgekehrtes, seitenverkehrtes Bild in 2-6facher Vergrößerung. Dabei erhält man einen guten Überblick über den gesamten Fundus (Grehn 2012). Hier sind vor allem Veränderungen der Pigmentierung (Blutgehalt der Aderhaut, Melaningehalt des Pigmentepithels), Ablagerungen und Schwellungen im Bereich der Makula mit Fovea und Foveola zu beachten, Ablagerungen von Stoffwechselprodukten (Drusen) können erkannt werden, genau wie weißliche Lipidablagerungen, Epithelabhebungen, Narben, Einrisse, Atrophien und Blutungen (Grehn 2012).

Fundusfotografie

Damit können die Befunde des Augenhintergrundes dokumentiert und als Verlaufskontrollen eingesetzt werden. Mithilfe der digitalen Bildgebung kann die Farbaufnahme in

verschiedene Farbkanäle (Rot, Grün und Blau) zerlegt, analysiert und bearbeitet werden.

OCT

Wie unter Kapitel 1.3.2. Feuchte AMD beschrieben, wird mithilfe von Laserlicht die Netzhaut untersucht. Ein optischer Schnitt wird durch die Netzhaut gelegt und der Aufbau mit den verschiedenen Schichten kann gezeigt werden. Durch die optische Kohärenztomographie sind folgende Strukturen präzise darstellbar: Oberflächliche Membranen und ihre Verbindungen zum Glaskörper, Intraretinale Veränderungen (Ödem, Zysten), Abhebung der sensorischen Netzhaut oder des Pigmentepithels, Subretinale Neovaskularisations-membranen (Grehn 2012). Die Netzhautdicke beträgt bei Jugendlichen unter 22 Jahren durchschnittlich 426µm und bei Personen über 66 Jahren ca. 261µm (Cavallotti et al. 2004).

Indikation: Visusminderung mit Metamorphopsien und/oder klinischen Anhaltspunkten für exsudative Veränderungen in der Makula einschließlich der Differentialdiagnostik subfovealer chorioidaler Neovaskularisationen und/oder zur Kontrolle nach Therapie (z.B. intravitrealer operativer Medikamenteneinbringung)

Ziel: Differenzierung der späten AMD zur Therapieindikation (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2015)

Fluoreszenzangiographie (FLA)

Bei der Fluoreszenzangiographie werden die Gefäße mithilfe eines Farbstoffes, der durch Licht zur Fluoreszenz angeregt wird, untersucht. Undichte Gefäße, Defekte des Pigmentepithels, Flüssigkeitsaustritte aus entzündeten Gefäßen, Lokalisation von Gefäßverschlüssen der Netzhaut, pathologische Aderhautgefäße („choroidale Neovaskularisationen“ = CNV), zystische Hohlräume der Netzhaut bei Makulaödem können dargestellt werden.

Indikation: Visusminderung mit Metamorphopsien und/oder klinischen Anhaltspunkten für exsudative Veränderungen in der Makula einschließlich der Differentialdiagnostik chorioidaler Neovaskularisationen und/oder zur Indikationsstellung (zwingend bei Erstbehandlung) oder Kontrolle nach intravitrealer operativer Medikamenteneinbringung oder Laserkoagulation

Ziel: Differenzierung der späten AMD zur Therapieentscheidung (Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2015)

Zur Durchführung der **intravitrealen Injektion:**

Die Injektion in den Augapfel erfolgte in einer Serie drei Mal im Abstand von ca. einem Monat. Die intravitrealen Injektionen wurden entsprechend den aktuellen gemeinsamen Empfehlungen der Berufsorganisationen der Augenärzte durchgeführt (Jaissle und Bartz-Schmidt 2007).

Der Eingriff kann ambulant vorgenommen werden und läuft folgendermaßen ab: Es erfolgt eine medikamentöse Weitstellung der Pupille und eine topische Anästhesie mit einem Lokalanästhetikum. Ein Breitbandantibiotikum ist nicht immer erforderlich. Anschließend werden die Augenoberfläche und die Umgebung mit Povidon-Jod desinfiziert. Das zu behandelnde Auge wird steril abgedeckt und ein steriles Lidspekulum wird eingesetzt. Das Medikament wird seitlich in das Auge injiziert, über die pars plana in 3,5 mm Limbusabstand. Die Nadel wird dabei 6-7 mm auf die Papille zur Glaskörpermitte hingeschoben. Postoperativ wird die Lichtscheinwahrnehmung geprüft, um einen erhöhten Augeninnendruck auszuschließen. Mittels Ophthalmoskopie wird die Papillendurchblutung geprüft. Eine augenärztliche Kontrolluntersuchung sollte erfolgen, um eine Endophthalmitis frühzeitig zu erkennen (Jaissle und Bartz-Schmidt 2007).

Die **Nachuntersuchungen** sollten in einem Abstand von je 3 Monaten stattfinden, d.h. ca. 12, 24, 36 und 52 Wochen nach der ersten Injektion von Ranibizumab und wenn möglich eine Untersuchung 2 Jahre später. Die Patienten wurden gebeten, sich selbst mit Hilfe eines Amslernetzes zu kontrollieren (Abbildung 5). Das Amslernetz ist auf einer Karte abgedruckt, die der Patient auf Leseabstand hält. Dabei wird ein Auge verdeckt, das andere Auge fixiert einen Punkt inmitten eines Gitters. Werden die Linien gerade wahrgenommen, liegt kein Ödem vor. Werden die Linien verzerrt oder wellig wahrgenommen, deutet das auf ein Makulaödem hin. Bei der Nachuntersuchung wurden der Visus und der Makulabefund erneut erhoben. D.h. die Sehschärfe wurde bestimmt, eine ophthalmoskopische Untersuchung des Augenhintergrundes fand statt und in manchen Fällen wurde ein erneutes OCT durchgeführt. Wurde ein Rezidiv festgestellt, erfolgten weitere 3 Injektionen. Entscheidend war hierbei die Verschlechterung des Visus bei der jeweiligen Nachuntersuchung und zusätzlich die Selbstbeobachtung des Patienten mithilfe des Amslernetzes. Bei einer Verschlechterung des Visus um 5 Buchstaben (auf der ETDRS-Tafel oder äquivalent einer Snellen-Linie) sollte laut Fachinformation eine erneute Injektionsserie durchgeführt werden (Novartis Pharma 2008).



Abbildung 4

Snellen Sehtafel

Mit dieser Sehtafel kann der Visus gemessen werden. Der Patient stellt sich vor die Prüftafel in einer Entfernung von 6m auf. Es werden die Sehleistung (VSC = Visus sin corectione), sowie der korrigierte Visus oder Sehschärfe (VCC = Visus cum correctione) gemessen, sowohl monokular als auch binokular. Eine Zeile gilt erst dann als gelesen, wenn 60% der Sehzeichen erkannt werden. Der Visus wird als Bruch angegeben und kann dann in den Dezimalvisus oder logMAR Visus umgerechnet werden.

Diese Abbildung wurde veröffentlicht/ was published in Atlas der klinischen Ophthalmologie, Barnes und Spalton, S. 3, Copyright Elsevier 2006

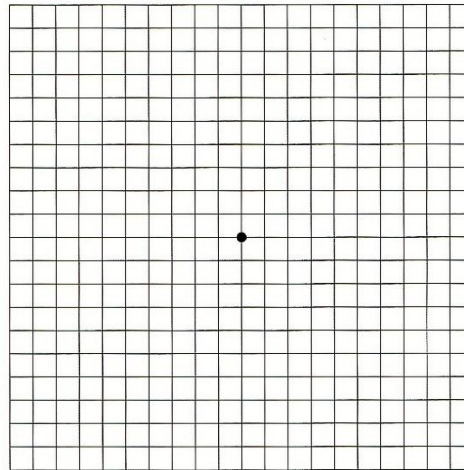


Abbildung 5

Amslernetz

Der Patient hält das Gitter in Leseabstand, ca. 30cm entfernt. Man fixiert mit einem Auge den schwarzen Punkt, das andere Auge wird abgedeckt. Die Brille sollte dabei getragen werden. Werden die Gitterlinien verzerrt, wellenförmig, unterbrochen oder als fehlend wahrgenommen, deutet das auf ein Makulaödem hin und bedarf dringend einer augenärztlichen Untersuchung.

Abbildung aus Stemmermann; Grauer und Grüner Star, Makuladegeneration; S. Hirzel Verlag; 2013, Stuttgart, Seite 240, courtesy of S. Hirzel Verlag

2.6. Datenerhebung und Auswertung

Die meisten Daten entstammen den Patientenakten der Augenklinik Würzburg. Fehlende Untersuchungsbefunde in der Nachbeobachtungszeit wurden von den Hausaugenärzten der Patienten erhoben und zugeschickt.

Folgende Befunde wurden erfasst und in ein Programm eingetragen:

- Name, Geburtsdatum, Geschlecht
- Betroffenes Auge, Makulabefund und Membrantyp
- Ausgangssehschärfe mit einer Snellen Visus Tafel
- Erfolgte Therapien
- Zeitraum der Sehverschlechterung
- Befunde bei Durchführung einer FLA
- Netzhautdicke bei durchgeführtem OCT
- Befund am Partnerauge
- Visus und Makulabefund nach 12, 24, 36 und 52 Wochen sowie am letzten Untersuchungstag

Das Programm war auf einem nur für diesen Zweck bereitgestellten PC installiert, der unter Aufsicht des Betreuers stand. Er hat das Programm ausgelesen, in eine Datentabelle in Form einer Excel-Datei umgewandelt und mir zur Verfügung gestellt. Bei diesem Schritt wurden die Daten auch anonymisiert. Einige der erhobenen Befunde erhielt ich aber schon zusammengefasst ohne Patientenzuordnung (betroffenes Auge, Makulabefund, Membrantyp und Zeitraum der Sehverschlechterung).

Die Bearbeitung erfolgte mit den Programmen Excel und SPSS.

Die angewendete Visus-Umrechnungstabelle wurde durch die MARAN-Studie (Walter 2002) modifiziert und ist besonders für Patienten mit Makuladegeneration geeignet, da sie häufig eine sehr geringe Sehschärfe aufweisen. Sie ist in Tabelle 1 dargestellt.

logMAR	Dezimalvisus	Snellen 6m	MARAN (adjusted meter vision)
2,1	0,008	6/750	Lichtschein
2	0,01	6/600	Handbewegungen
1,9	0,0125	6/480	Fingerzählen
1,8	0,016	6/380	
1,7	0,02	6/300	
1,6	0,025	6/240	
1,5	0,03	6/200	
1,4	0,04	6/150	
1,3	0,05	6/120	
1,2	0,06	6/100	
1,1	0,08	6/75	
1	0,1	6/60	
0,9	0,125	6/48	
0,8	0,16	6/38	
0,7	0,2	6/30	
0,6	0,25	6/24	
0,5	0,32	6/20	
0,4	0,4	6/15	
0,3	0,5	6/12	
0,2	0,63	6/10	
0,1	0,8	6/7,5	
0	1	6/6	

Tabelle 1

Visustabelle

Spalte 1 logMAR Visus

Spalte 2 Dezimalvisus

Spalte 3 Snellen Buchstaben nach der Zuordnung von Ferris et al (1982) mit 6m Prüferentfernung

Spalte 4 Zuordnung nach dem MARAN-Protokoll

In dieser Umrechnungstabelle kann der Snellen-Visus in Dezimalvisus und den logMAR Visus umgerechnet werden. Es gilt: $\log\text{MAR}=\log(V^{-1})$ und $V=(10^{\log\text{MAR}})^{-1}$. Dabei gibt die oberste Zeile den schlechtesten Wert an, bei dem nur noch ein Lichtschein wahrgenommen werden kann. In der unteren Zeile stehen die besten Werte, d.h. eine sehr gute Sehschärfe.

2.7. Bias

Systematische Fehler (Bias) können ein Versuchsergebnis in eine bestimmte Richtung verfälschen und können zu fehlerhaften Schlüssen verleiten (Weiß 2005). Um Selektionsbias in dieser Studie aufzuspüren, wurden die ausgeschlossenen Studienteilnehmer mit den anderen Teilnehmern hinsichtlich der Baseline-Kriterien verglichen.

2.8. Statistische Methoden

Patientencharakteristika wurden für kategoriale Variablen mithilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt und für metrische Variablen mithilfe von Mittelwert und Standardabweichung. Das Konfidenzintervall wurde für den primären Endpunkt Visuserhalt berechnet.

Für den Vergleich von Parametern zwischen zwei Gruppen wurden für kategoriale Variablen der Chi²- Test bzw. der exakte Test nach Fisher und für metrische Variablen der t-Test oder der U-Test verwendet. Diese Tests wurden verwendet für den Vergleich zwischen Patienten mit bzw. ohne Visuserhalt, für den Vergleich von Patienten mit einer bzw. zwei Injektionsserien und für den Vergleich von Patienten mit bzw. ohne 1-Jahresergebnissen. Für den Vergleich von zwei Messungen für gepaarte Stichproben wurde der t-Test für verbundene Stichproben oder der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest verwendet. Dieser Test wurde verwendet beim Vergleich der Netzhautdicke zu verschiedenen Zeitpunkten (initial und nach einem Jahr).

Die Schiefe g_1 kennzeichnet die Symmetrie bzw. Asymmetrie einer Verteilung.

Sie wurde hier verwendet für die demografische Darstellung.

Die Wölbung g_2 (auch Kurtosis oder Exzess) beschreibt die Massenanhäufungen an den Enden bzw. um den Mittelwert der Verteilung.

Sie wurde hier verwendet für die demografische Darstellung.

Die Kovarianz s ist ein Maß für das „Miteinander-Variieren“ zweier quantitativer Merkmale. In dieser Arbeit wurde die Kovarianz bei dem Vergleich der Änderung von Visus und Netzhautdicke nach einem Jahr berechnet.

Um die Assoziation zweier metrischer Merkmale zu berechnen, wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson oder Spearman verwendet. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson stellt ein normiertes Maß zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs dar. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ist ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs (Weiß 2005).

Der Korrelationskoeffizient wurde bei dem Vergleich der Änderung zwischen Visus und Netzhautdicke berechnet.

Statistische Signifikanz

Ein Signifikanztest ermittelt, mit welcher Wahrscheinlichkeit das gefundene Ergebnis auftreten kann, wenn die Nullhypothese H_0 wahr ist. Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, werden p-Werte berechnet. Ist p kleiner als das Signifikanzniveau α , wird die Alternativhypothese angenommen (Weiß 2005). Ein p-Wert $\leq 0,05$ bzw. 5% wird als signifikant bezeichnet. Die p-Werte werden mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$p < 0,05$ mit *, $p < 0,01$ mit ** und $p < 0,001$ mit ***.

3. Ergebnisse

3.1. Studienteilnehmer

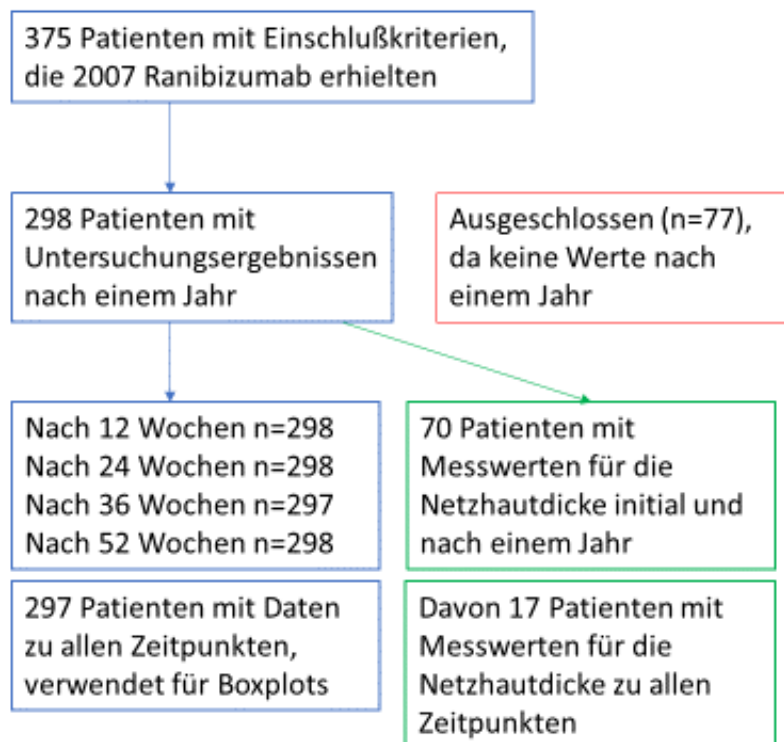


Abbildung 6

Flussdiagramm der Studienteilnehmer während der einzelnen Studienphasen und bei der Datenauswertung

Zu Beginn der Studie wurden im Dezember 2007 375 Patienten mit den entsprechenden Einschlusskriterien ausgewählt. Sie erhielten im Laufe des Jahres 2007 Ranibizumab. Nach einem Jahr konnten bei 298 Patienten Untersuchungsergebnisse erhoben werden. Mit diesen 298 Patienten wurden die meisten Vergleiche durchgeführt. Dagegen erschienen 77 Patienten nicht zum Untersuchungstermin, bei Ihnen lagen also keine Daten für die Kontrolle nach einem Jahr vor und konnten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden. Sie wurden nur herangezogen, um einen möglichen Bias zu untersuchen.

Von den 298 Patienten kamen 297 zu jedem vereinbarten Kontrolltermin, es lagen also immer Daten vor. Mit diesen Daten konnten die Boxplots erstellt werden, die den Visus zu

jedem Zeitpunkt darstellen. Eine Abbildung zeigt die Gesamtgruppe und die nächste Abbildung zeigt gruppierte Boxplots (Abbildung 9 und Abbildung 10), die eine Darstellung der verschiedenen Injektionsserien ermöglichen. Von den 298 Patienten hatten 70 Patienten Messwerte für die Netzhautdicke initial und nach einem Jahr. Nur sie wurden für den Vergleich der Netzhautdicke herangezogen. Davon hatten 17 Patienten Messwerte bezüglich der Netzhautdicke zu allen Untersuchungszeitpunkten. Diese Daten flossen in eine Tabelle ein (Tabelle 8), um die Entwicklung der Netzhautdicke über den gesamten Zeitraum zu zeigen.

3.2. Deskriptive Daten

Die Beschreibung des Patientenkollektivs erfolgt in mehreren Kapiteln. Zuerst wird die Demographie der Gesamtkohorte und der Studienteilnehmer mit 1-Jahresergebnissen dargestellt. Es folgen die Altersverteilung der Patienten und die entsprechende Sehschärfe zu Beginn der Behandlung. Dann werden die Intervalle der Nachbeobachtungszeit sowie die Anzahl der durchgeführten Injektionen geschildert.

3.2.1. Demographie

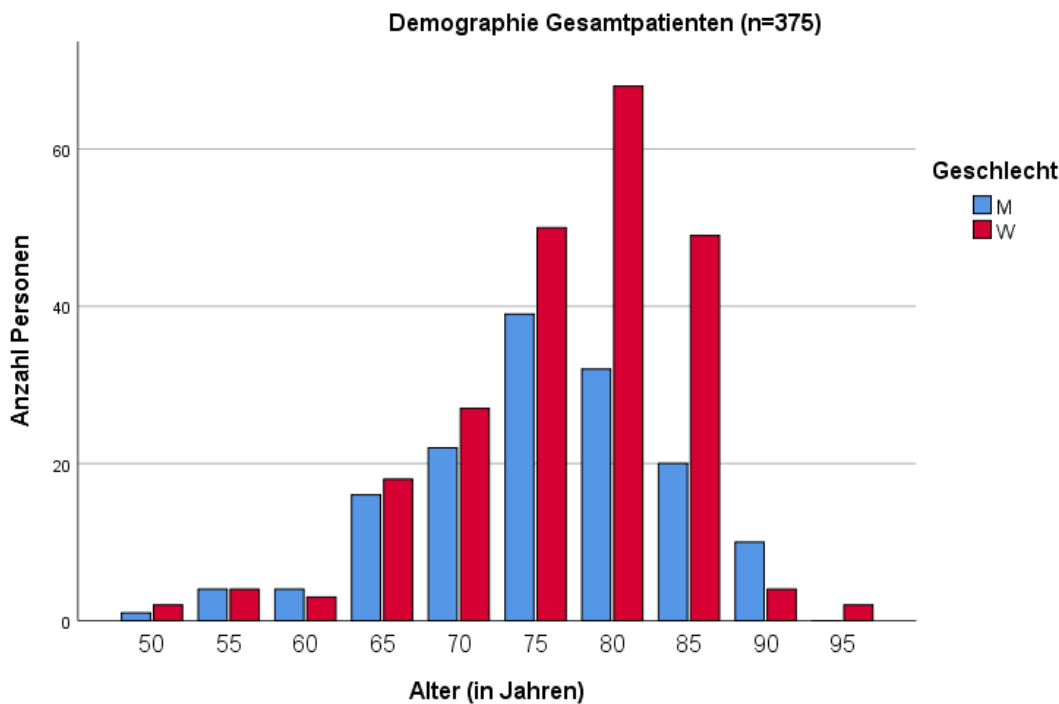


Abbildung 7

Alter und Geschlecht in der Gesamtgruppe mit 375 Patienten. Die Säulen stellen die Anzahl der Patienten in den Altersgruppen dar. 50 bedeutet 50 bis 54 Jahre, 55 = 55 bis 59 usw. Die blaue Säule stellt die Anzahl der Männer dar, die rote Säule die Anzahl der Frauen.

Das durchschnittliche Alter der 375 Patienten beträgt $78,4 \pm 7,9$ Jahre. Das Alter des jüngsten Patienten beträgt 50, der älteste Patient ist 98 Jahre alt. Der Median liegt bei 79 Jahren. Es ergibt sich eine linksschiefe ($g_1 = -0,77$), steilgipflige ($g_2 = 0,9$) Verteilung. In der Gesamtgruppe sind 148 (39,5%) Männer und 227 (60,5%) Frauen vertreten. Die Frauen überwiegen deutlich in der Geschlechterverteilung.

Die Männer haben ein Durchschnittsalter von $77,6 \pm 8,4$ und die Frauen sind durchschnittlich $79 \pm 7,6$ Jahre alt. Der Altersunterschied zwischen den zwei Geschlechtern ist schwach ($p = 0,05$ im U-Test nach Mann und Whitney) signifikant.

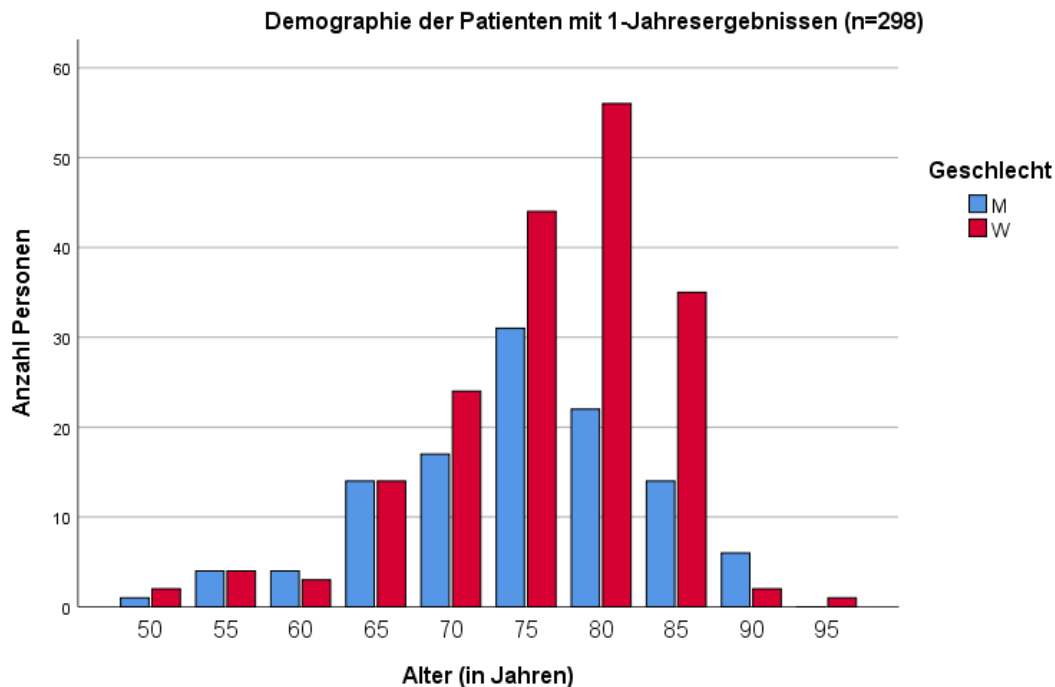


Abbildung 8

Alter und Geschlecht in der Ranibizumabgruppe mit 298 Patienten. Die Säulen stellen die Anzahl der Patienten in den Altersgruppen dar. 50 bedeutet 50 bis 54 Jahre, 55 = 55 bis 59 usw. Die blaue Säule stellt die Anzahl der Männer dar, die rote Säule die Anzahl der Frauen.

In Abbildung 8 werden nur diejenigen 298 Patienten berücksichtigt, die 1-Jahresergebnisse aufweisen. Im Schnitt sind diese Patienten $77,7 \pm 8,1$ Jahre alt.

Der jüngste Patient ist 50, der älteste 96 Jahre alt. Der Median liegt bei 78,5 Jahren. Es ergibt sich eine linksschiefe ($g_1 = -0,82$), steilgipflige ($g_2 = 0,83$) Verteilung. Diese Gruppe umfasst 113 (37,9%) Männer und 185 (62,1%) Frauen. Die Männer haben ein Durchschnittsalter von $76,5 \pm 8,6$ und die Frauen sind durchschnittlich $78,4 \pm 7,7$ Jahre alt. Ein Altersunterschied zwischen den zwei Geschlechtern kann ($p = 0,034^*$ im U-Test nach Mann und Whitney) festgestellt werden.

3.2.2. Altersverteilung und Eingangsvisus

Gesamtgruppe		
Altersverteilung	Anzahl (n)	Eingangsvisus in logMAR (Mittelwert und SD)
50-59	11	0,54±0,37
60-69	41	0,72±0,40
70-79	138	0,83±0,37
80-89	169	0,87±0,34
90-98	16	0,93±0,42

Tabelle 2

Altersverteilung aller 375 Patienten, die Verteilung der Patienten erfolgt in Gruppen mit 10-Jahresabständen, angegeben sind die Anzahl der Patienten, der korrelierte mittlere logMar Visus und die Standardabweichung je Altersgruppe

In Tabelle 2 ist die Altersverteilung mit dem durchschnittlichen logMAR Wert dargestellt. Die meisten Patienten (n=169) sind in der Altersgruppe 80 bis 89 vertreten. Es fällt auf, dass die jüngeren Patienten einen besseren Visus bei Indikationsstellung aufweisen als die älteren (0,54 vs. 0,93 logMAR).

298 Patienten mit 1-Jahresergebnissen		
Altersverteilung	Anzahl (n)	Eingangsvisus in logMAR (Mittelwert und SD)
50-59	11	0,54±0,37
60-69	35	0,70±0,40
70-79	116	0,80±0,37
80-89	127	0,84±0,33
90-98	9	0,94±0,50

Tabelle 3

Altersverteilung der 298 Patienten mit 1-Jahresergebnissen, die Verteilung der Patienten erfolgt in Gruppen mit 10-Jahresabständen, angegeben sind die Anzahl der Patienten, der korrelierte mittlere logMAR Visus und die Standardabweichung je Altersgruppe

In Tabelle 3 ist die Altersverteilung der Patienten mit 1-Jahresergebnissen mit dem durchschnittlichen logMAR Wert dargestellt. Die meisten Patienten sind in der Altersgruppe 80 bis 89 (n=127) vertreten. Es fällt auf, dass die jüngeren Patienten einen besseren Visus bei Indikationsstellung aufweisen als die älteren (0,54 vs. 0,94 logMAR).

3.2.3. Nachbeobachtungsdauer und Injektionen

Die Patienten wurden gebeten, sich alle 3 Monate zur Kontrolle vorzustellen. Diese Nachuntersuchungen sollten 3, 6, 9 und 12 Monate nach Erstinjektion durchgeführt werden. Hier wurden alle 298 Patienten mit 1-Jahresergebnissen berücksichtigt. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer der 298 Patienten betrug im Schnitt $16,84 \pm 4,38$ Monate (5,4 bis 29,6 Monate), der beste Visus wurde nach $5,2 \pm 2,84$ Monaten ermittelt (Range 1,3-21,2 Monate).

Die erste Untersuchung nach 3 Monaten fand im Durchschnitt nach $15,31 \pm 2,38$ Wochen (Range 6-27 Wochen) statt. Für die halbjährliche Nachuntersuchung kamen die Patienten im Schnitt nach $27,01 \pm 4,1$ Wochen (Range 15–39) und für die 9-Monatsuntersuchung nach $39,18 \pm 4,71$ Wochen (Range 27–49). Die Untersuchung nach einem Jahr fand nach $54,09 \pm 7,78$ Wochen (Range 38-93) statt. Die letzte Untersuchung fand nach $16,84 \pm 4,38$ Monaten (5,4 bis 29,6 Monate) statt.

Alle Nachuntersuchungen wurden später als vorgegeben durchgeführt, was vor allem bei der 9-Monatsuntersuchung auffällt.

Innerhalb von 12 Monaten wurden bei 298 Patienten im Mittel $4,25 \pm 1,72$ Injektionen verabreicht (Range 1 bis 11). Die zweite Injektion erfolgte $4,41 \pm 1,16$ Wochen nach der ersten Injektion und die dritte $9,02 \pm 2,91$ Wochen nach der ersten Injektion.

Mit der nächsten (vierten) Eingabe begann die zweite Serie bei 131 Patienten nach $30,46 \pm 13,78$ Wochen. Die fünfte Injektion fand $34,93 \pm 13,51$ Wochen nach der ersten Injektion und die sechste $40,04 \pm 12,69$ Wochen nach der ersten Injektion statt.

Nur noch 19 Patienten erhielten eine 7. Injektion nach $47,16 \pm 11,62$ Wochen, 12 Patienten eine 8. Eingabe nach $50,17 \pm 9,09$ Wochen und eine 9. Injektion wurde bei 7 Patienten nach $51 \pm 7,57$ Wochen verabreicht.

Das heißt, dass über die Hälfte der Patienten (56%) eine 3er Serie an Injektionen bekamen, bei 44% wurde mindestens eine zweite Serie gegeben. Bei 6,4% der Patienten wurde eine dritte Injektionsserie gestartet.

3.3. Primärer Endpunkt Visuserhalt

Insgesamt konnten Daten von 298 Patienten ausgewertet werden, bei denen nach einem Jahr eine Messung erfolgte. Bei 214 Augen (71,8%) konnte ein Visuserhalt (Verlust weniger als 0,3 log-Einheiten) erzielt werden, das 95% Konfidenzintervall beträgt 66,8 bis 77,5%. Eine genaue Unterteilung dieser 214 Augen mit Visuserhalt kann vorgenommen werden und kommt zu folgendem Ergebnis: Bei 45 Augen (15,1%) konnte der Ausgangsvisus zumindest gehalten werden (keine Änderung in log-Einheiten) und bei 109 Augen (36,6%) war der Visus am Jahresende deutlich besser (mehr als 0,3 log-Einheiten Visusgewinn). Bei 60 (20,1%) Augen gab es eine leichte Verschlechterung (Verlust von weniger als 0,3 log-Einheiten).

Dagegen verschlechterte sich der Visus (Verlust von $\geq 0,3$ log-Einheiten) bei 84 Augen (28,2%), hier fand kein Visuserhalt statt

Im Durchschnitt verschlechterte sich der Visus nach einem Jahr leicht um 0,08 log-Einheiten. Im Mittel konnte zum Zeitpunkt des besten Visus der Ausgangsvisus um 0,22 log-Einheiten verbessert werden, zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle war der Visus um 0,09 log-Einheiten schlechter als der Ausgangsvisus.

Der beste Visus in dieser Gruppe wurde nach $5,2 \pm 2,84$ Monaten ermittelt (Range 1,3-21,2 Monate).

Nun kann man den Einfluss verschiedener Faktoren auf den Visuserhalt nach einem Jahr überprüfen. Dazu wurden die Parameter Alter, Geschlecht, Vorbehandlung und Ausgangssehstärke herangezogen und verglichen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht:

Parameter		Visuserhalt ja	Visuserhalt nein	p-Wert	durchgeführter Test
Alter	MW±SD	77,56±8,46	78±7,02	0,889	U-Test
Geschlecht m	n (%)	84 (28,19%)	29 (9,73%)	0,449	Chi ² -Test
Geschlecht w	n (%)	130 (43,62%)	55 (18,46%)		
Vorbehandlung keine	n (%)	127 (42,62%)	47 (15,77%)	0,159	Chi ² -Test
Vorbehandlung Bevacizumab	n (%)	65 (21,81%)	33 (11,07%)		
Vorbehandlung PDT	n (%)	22 (7,38%)	4 (1,34%)		
Ausgangsschärfe	MW±SD	0,8±0,38	0,82±0,32	0,669	U-Test

Tabelle 4

Diese Tabelle zeigt die Auswertung der verschiedenen Parameter nach dem Visuserhalt. Bei metrischen Parametern sind Mittelwert und Standardabweichung, bei kategorialen Parametern sind Anzahl und Prozentwerte angegeben, Prozentwerte sind gerundet, angegeben sind außerdem p-Wert und durchgeführter Test

Anhand Tabelle 4 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Visuserhalt ja bzw. nein für die Parameter Alter, Geschlecht, Vorbehandlung und Ausgangsschärfe. Das heißt, keiner dieser Parameter besitzt einen Einfluss auf den Visuserhalt.

3.4. Visusverlauf

Visus log MAR		
Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	SD
Indikation	0,81	0,37
12 Wochen	0,67	0,41
24 Wochen	0,77	0,46
36 Wochen	0,82	0,50
52 Wochen	0,89	0,52
Bester Visus	0,59	0,39
Letzter Besuch	0,90	0,51

Tabelle 5

durchschnittlicher Visus und Standardabweichung zu verschiedenen Zeitpunkten bei n=297 Patienten mit Ergebnissen zu allen Zeitpunkten

Da von den insgesamt 298 Patienten, bei denen 1-Jahresergebnisse vorlagen, 297 Personen Angaben zu allen Zeitpunkten hatten, wurden auch nur diese 297 für die Veranschaulichung des Visusverlaufes herangezogen. Beim Visus verbesserte sich der Durchschnittswert nach 12 Wochen von 0,81±0,37 auf 0,67±0,41 logMAR und

verschlechterte sich danach wieder. Zum Zeitpunkt des besten Visus betrug die Sehschärfe als niedrigster Messwert sogar $0,59 \pm 0,39$ logMAR; bei der letzten Untersuchung betrug der Visus $0,9 \pm 0,51$ logMAR und verschlechterte sich im Vergleich zum Zeitpunkt der Indikation deutlich. Anhand der folgenden **Boxplots** lässt sich der Visusverlauf graphisch darstellen und verdeutlicht den Zusammenhang.

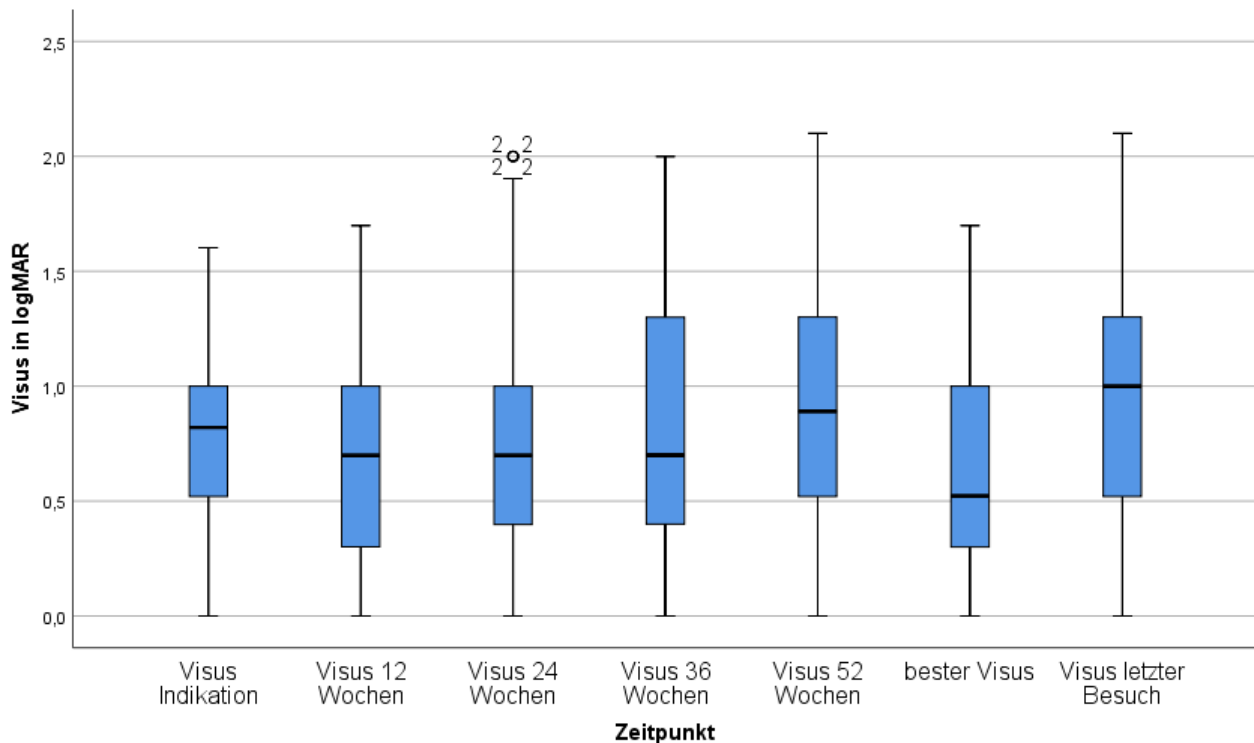


Abbildung 9

Boxplots geben den Visus nach jeweils 12 Wochen an, zusätzlich sind der beste Visus und der Visus zur letzten Untersuchung veranschaulicht, n=297

Die Boxplots oben zeigen den Visusverlauf der Gesamtgruppe von 297 Patienten anschaulich. Nachdem sich der Visus zum Zeitpunkt von 12 Wochen verbessert, verschlechtert er sich danach wieder zunehmend.

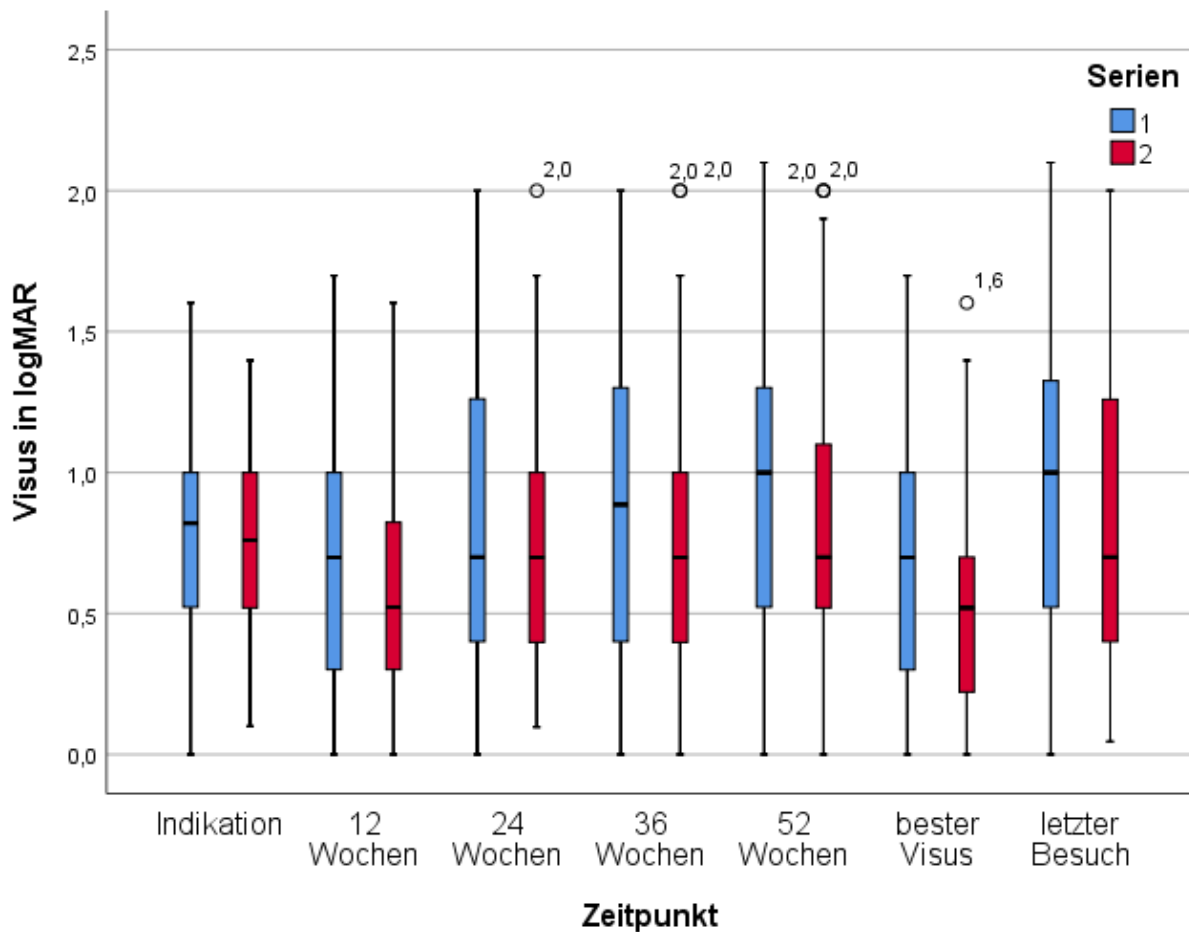


Abbildung 10

Gruppierte Boxplots geben den Visus nach jeweils 12 Wochen an, zusätzlich sind der beste Visus und der Visus zur letzten Untersuchung veranschaulicht, n=167 für Serie 1 (drei Injektionen) dargestellt als blaue Box, n=130 für Serie 2 (6-9 Injektionen) dargestellt als rote Box

Die gruppierten Boxplots oben zeigen den Visusverlauf aufgeteilt in die verschiedenen Injektionsserien anschaulich. Dabei zeigt Serie 1 die Patienten, die nur 3 Injektionen erhielten (n=167) und Serie 2 zeigt die Patienten, die mindestens eine erneute Serie erhielten (n=130). Nachdem sich der Visus zum Zeitpunkt von 12 Wochen verbessert, verschlechtert er sich danach wieder zunehmend bei beiden Gruppen. Im zeitlichen Verlauf ist zu erkennen, dass die Gruppe mit der zweiten Injektionsserie ab Woche 12 durchschnittlich besser abschneidet. Die folgende Tabelle zeigt die mittlere Sehschärfe mit Standardabweichung der verschiedenen Serien und den p-Wert des durchgeführten Tests.

Parameter		Injektionsserie 1	Injektionsserie 2	p-Wert	durchgeführter Test
Ausgangssehschärfe	MW±SD	0,84±0,37	0,77±0,35	0,067	U-Test
12 Wochen	MW±SD	0,73±0,43	0,61±0,38	0,019	U-Test
24 Wochen	MW±SD	0,82±0,49	0,70±0,40	0,022	U-Test
36 Wochen	MW±SD	0,88±0,53	0,74±0,46	0,017	U-Test
52 Wochen	MW±SD	0,95±0,53	0,80±0,47	0,013	U-Test
Bester Visus	MW±SD	0,64±0,40	0,53±0,36	0,030	U-Test
Letzter Besuch	MW±SD	0,96±0,52	0,83±0,49	0,013	U-Test

Tabelle 6

Für die verschiedenen Zeitpunkte ermittelte durchschnittliche Sehschärfe und Standardabweichung, aufgeteilt in zwei Injektionsserien mit entsprechendem p-Wert und durchgeführtem statistischen Test

Der Unterschied zwischen Serie 1 und 2 besteht darin, dass Patienten der Serie 2 ab Woche 12 statistisch signifikant etwas besser abschneiden und diesen Visusgewinn auch bis zur letzten Untersuchung halten können (p-Werte von 0,13* bis 0,22*). Der Visusgewinn der Gruppe 2 beträgt mindestens 0,11 log-Einheiten (zum Zeitpunkt des besten Visus nach 5,2 Monaten) und maximal 0,15 log-Einheiten nach einem Jahr im Vergleich zur Gruppe mit einer Injektionsserie.

3.5. Injektionsserien

Von insgesamt 298 Patienten erhielten 168 eine Serie von 3 Injektionen, 130 Personen benötigten mindestens eine zweite Injektionsserie. Interessant ist es, die zwei Serien hinsichtlich verschiedener Faktoren zu vergleichen. Dazu wurden die Parameter Alter, Geschlecht, Vorbehandlung, Ausgangssehschärfe und Visuserhalt herangezogen und verglichen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht:

Parameter		Injektionsserie 1	Injektionsserie 2	p-Wert	durchgeführter Test
Alter	MW±SD	77,87±8,38	77,44±7,68	0,350	U-Test
Geschlecht m	n (%)	60 (20,13%)	53 (17,79%)	0,372	Chi ² -Test
Geschlecht w	n (%)	108 (36,24%)	77 (25,84%)		
Vorbehandlung keine Vorbehandlung Bevaci- zumab	n (%)	99 (33,22%)	75 (25,17%)	0,775	Chi ² -Test
Vorbehandlung PDT	n (%)	53 (17,79%)	45 (15,1%)		
Ausgangssehschärfe	n (%)	16 (5,37%)	10 (3,36%)		
Ausgangssehschärfe	MW±SD	0,84±0,37	0,77±0,35	0,069	U-Test
Visuserhalt ja	n (%)	115 (38,59%)	99 (33,22%)	0,143	Chi ² -Test
Visuserhalt nein	n (%)	53 (17,79%)	31 (10,4%)		

Tabelle 7

Diese Tabelle zeigt die Auswertung der verschiedenen Parameter nach den Injektionsserien. Bei metrischen Parametern sind Mittelwert und Standardabweichung, bei kategorialen Parametern sind Anzahl und Prozentwerte angegeben; Prozentwerte sind gerundet, angegeben sind außerdem p-Wert und durchgeführter Test

Anhand Tabelle 7 ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen Injektionsserie 1 bzw. 2 für die Parameter Alter, Geschlecht, Vorbehandlung, Ausgangssehschärfe und Visuserhalt. Das heißt, die Patienten der beiden Gruppen sind gleichmäßig verteilt bezüglich dieser ausgewerteten Kriterien.

3.6. Netzhautdicke

Von den 298 Patienten mit 1-Jahresergebnissen hatten nur 70 Patienten Messungen der Netzhautdicke initial und nach einem Jahr. Für die anderen 3-monatigen Untersuchungen lagen noch weniger Daten vor. Insgesamt hatten nur 17 Patienten Daten bezüglich der Netzhautdicke zu allen Zeitpunkten. In der folgenden Tabelle ist die durchschnittliche Netzhautdicke mit Standardabweichung zu den verschiedenen Zeitpunkten aufgeführt.

Netzhautdicke im OCT in μm		
Zeitpunkt der Messung	Mittelwert	SD
Indikation	338,00	84,36
12 Wochen	242,18	82,03
24 Wochen	286,76	136,60
36 Wochen	270,24	112,47
52 Wochen	266,65	87,22
bester Visus	243,65	84,69
letzte FU	274,88	93,47

Tabelle 8

Durchschnittliche Netzhautdicke im OCT in μm zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung, zusätzlich ist die Standardabweichung angegeben, Gesamtanzahl der Patienten: n=17

Die Netzhautdicke wurde mit einem OCT bestimmt. Dabei ergab sich bei Indikationsstellung ein Durchschnittswert von $338 \pm 84,36 \mu\text{m}$ bei 17 Patienten. Nach 12 Wochen sank der Wert auf $242,18 \pm 82,03 \mu\text{m}$, nach 24 Wochen stieg die Netzhautdicke wieder an auf $286,76 \pm 136,6 \mu\text{m}$ und nach 36 Wochen lag sie bei $270,24 \pm 112,47 \mu\text{m}$. Der Mittelwert betrug nach einem Jahr $266,65 \pm 87,22 \mu\text{m}$, zum Zeitpunkt des besten Visus $243,65 \pm 84,69 \mu\text{m}$ und bei der abschließenden Nachuntersuchung $274,88 \pm 93,47 \mu\text{m}$.

Man stellt fest, dass die Netzhautdicke nach 3 Monaten auf $244 \mu\text{m}$ absinkt, um darauf wieder anzusteigen; nach einem Jahr liegt sie bei ca. $270 \mu\text{m}$.

Die Visusentwicklung (siehe Tabelle 5) stimmt mit dem Verlauf der Netzhautdicke überein, indem beide nach 12 Wochen den besten Wert erreichen und sich danach stetig wieder verschlechtern.

Um einen Zusammenhang zwischen Visusänderung und Änderung der Netzhautdicke nach einem Jahr darzustellen, wird ein einfaches Streudiagramm gewählt (siehe Abbildung 11). Für dieses Streudiagramm wurden alle 70 Patienten mit Daten zur Netzhautdicke initial und nach einem Jahr verwendet.

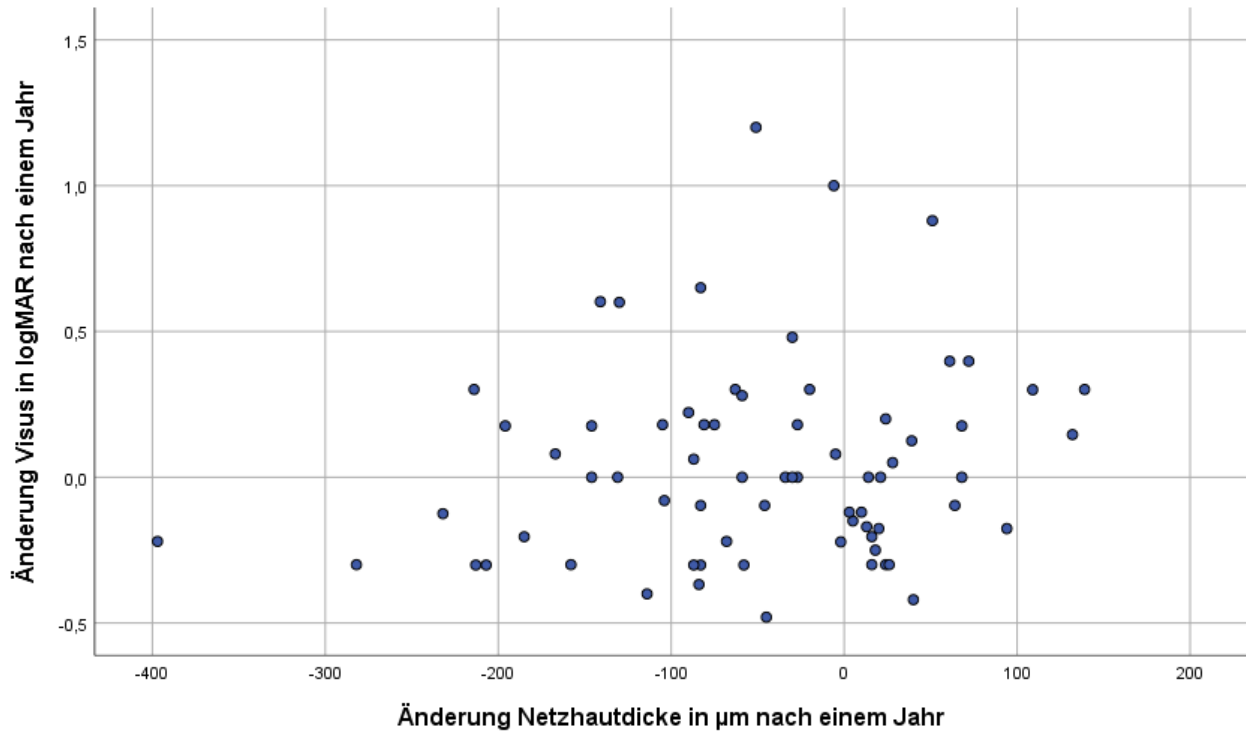


Abbildung 11

Diese Abbildung zeigt ein Streudiagramm, in dem die Änderung der Netzhautdicke in μm gegen die Visusänderung in logMAR nach einem Jahr gegeneinander aufgetragen wurde, n=70

Die Kovarianz s beträgt 4,9. Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson liegt bei 0,146 (p -Wert 0,228). Der Korrelationskoeffizient r nach Spearman r beträgt 0,135 (p -Wert 0,265). Der Zusammenhang ist also gleichsinnig, aber schwach.

Bei diesen 70 Patienten liegt die durchschnittliche Netzhautdicke initial bei $331,91\mu\text{m}\pm 91,86\mu\text{m}$ und nach einem Jahr bei $282,26\mu\text{m}\pm 75,35\mu\text{m}$. Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest kann man nun den Unterschied auswerten. Der p -Wert beträgt bei diesem Test $p=0,000^{***}$, der Unterschied von knapp $50\mu\text{m}$ zwischen der Netzhautdicke initial und nach einem Jahr ist also statistisch signifikant.

3.7. Bias

Um systematische Fehler (Bias) in dieser Studie aufzuspüren, kann man die ausgeschlossenen Studienteilnehmer ($n=77$) mit den anderen Teilnehmern ($n=298$) hinsichtlich der Baseline-Kriterien vergleichen. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die untersuchten Parameter Alter, Geschlecht, Vorbehandlung und Ausgangssehstärke mit

entsprechendem p-Wert des durchgeführten Tests.

Parameter		Jahresergebnis-		p-Wert	durchgeführter Test
		set ja	nein		
Alter	MW±SD	77,68±8,07	81,42±6,68	0,000***	U-Test
Geschlecht m	n (%)	113 (30,13%)	35 (9,33%)	0,228	Chi ² -Test
Geschlecht w	n (%)	185 (49,33%)	42 (11,2%)		
Vorbehandlung keine	n (%)	174 (46,4%)	51 (13,6%)	0,171	Chi ² -Test
Vorbehandlung Bevaci-	n (%)	98 (26,13%)	17 (4,53%)		
zumab	n (%)	26 (6,93%)	9 (2,4%)		
Vorbehandlung PDT	n (%)	26 (6,93%)	9 (2,4%)		
Ausgangssehschärfe	MW±SD	0,8±0,36	0,94±0,37	0,006**	U-Test

Tabelle 9

Diese Tabelle zeigt die Auswertung der verschiedenen Parameter nach vorhandenen Jahresergebnissen. Bei metrischen Parametern sind Mittelwert und Standardabweichung, bei kategorialen Parametern sind Anzahl und Prozentwerte angegeben, Prozentwerte sind gerundet, angegeben sind außerdem p-Wert und durchgeführter Test

Beim Alter gibt es einen stark signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Die Patienten mit 1-Jahresergebnissen sind deutlich jünger als die Patienten ohne 1-Jahresergebnisse (77,68 gegenüber 81,42 Jahre bei einem p-Wert von, 0,000***). Außerdem gibt es einen signifikanten Unterschied bei der Ausgangssehschärfe. Patienten mit 1-Jahresergebnissen haben einen besseren Visus als die Patienten ohne 1-Jahresergebnisse (0,8 gegenüber 0,94 logMAR bei einem p-Wert von 0,006**). Bei Geschlecht oder Vorbehandlung gibt es keinen signifikanten Unterschied.

3.8. Weitere Auswertungen

Weitere Daten liegen zu folgenden Themen vor: Befund des Partnerauges, anatomisches Ergebnis des behandelten Auges nach 6 Monaten und bei der letzten Untersuchung, Unterteilung der Erkrankungsausprägung in verschiedene Membrantypen und die Zeitdauer der Sehverschlechterung, die der Patient bei der Anamnese angegeben hat. Diese Daten wurden mir von meinem Betreuer schon zusammengefasst übermittelt, so dass sie ohne Patientenbezug sind. Dies ließ keine weitere statistische Auswertung zu.

Partnerauge

Für das Partnerauge liegen Daten von 330 Patienten vor. Hier wurde beobachtet, welche Sehschärfe das Partnerauge im Vergleich zum behandelten Auge aufwies und welche Makulabefunde vorlagen. Zusätzlich konnte eine Pseudophakie angegeben werden.

Der Visus war am Partnerauge bei Indikationsstellung zur Injektion bei 161 Patienten besser, bei 20 gleich und bei 149 schlechter als am Injektionsauge. Folgende Angaben beziehen sich auf den Makulabefund, dabei waren mehrere Antworten möglich. Bei 16 Augen wurde keine AMD festgestellt, eine trockene AMD kam bei 142 Patienten vor. Eine aktive CNV trat bei 26 und eine Narbe nach CNV trat bei 124 Augen auf. Bezüglich des Makulabefundes wurden bei 5 Patienten überhaupt keine Angaben gemacht, in 19 Fällen keine Angaben zur AMD und in 70 Fällen sonstiges ohne nähere Bezeichnung.

119 Patienten wiesen eine Pseudophakie auf.

Anatomische Ergebnis

Die Untersuchungsbefunde der Patienten wurden nach 6 Monaten und bei der letzten Kontrolle verglichen. Hier wurde untersucht, inwieweit sich die CNV nach 6 Monaten bzw. nach der letzten Untersuchung zurückgebildet hat. Insgesamt lagen Daten von 330 Patienten vor.

Bei der 6-Monatsuntersuchung waren bei 205 Patienten die Läsionen vollständig vernarbt, davon 124 mittels FLA, 75 klinisch und 6 mit OCT dokumentiert. Eine Restaktivität war bei 49 Patienten festzustellen (36 FLA, 11 klinisch, 2 OCT) und 76 Patienten zeigten eine unveränderte oder zunehmende Aktivität der CNV (55 FLA, 10 klinisch, 11 OCT).

Die letzte Nachuntersuchung lieferte folgende Ergebnisse: Eine vollständige Vernarbung zeigten 202 Patienten (132 FLA, 64 klinisch, 6 OCT), bei 51 Patienten war eine Restaktivität vorhanden (44 FLA, 7 klinisch) und 77 Patienten hatten Läsionen mit unveränderter oder zunehmender Aktivität (62 FLA, 11 klinisch, 4 OCT).

Bei 205 Patienten fand nach sechs Monaten eine Vernarbung der Läsion statt, bei 125 Patienten war noch eine Aktivität der Läsion zu verzeichnen. Die Anzahl der Patienten mit vernarbter Läsion, unveränderter oder zunehmender Aktivität blieb weitgehend konstant zwischen der 6-Monatsuntersuchung und der letzten Nachuntersuchung.

Membrantypen

Zu Beginn der Behandlung wurde mittels FLA eine Unterteilung in verschiedene Ausprägungsgrade bzw. Membrantypen vorgenommen.

Vorbehand- lung	Membrantyp						Gesamt
	rein okkult	minimal klassisch	überw. klassisch	klassisch	PE- Abhebung	unbekannt	
Ohne	146	32	8	24	2	13	225
Bevacizumab	70	12	6	7	3	17	115
PDT	3	2	10	18	0	2	35
Gesamt n	219	46	24	49	5	32	375
(%)	(58,4%)	(12,27%)	(6,4%)	(13,07%)	(1,3%)	(8,53%)	(100%)

Tabelle 10

Aufschlüsselung der Membrantypen für n=375 Patienten bei Behandlungsbeginn, zusätzliche Aufteilung in Vorbehandlungsgruppen; Prozentwerte gerundet

In Tabelle 10 sind die Membrantypen bei Indikationsstellung aufgeführt. Den größten Anteil machen die rein okkulten Membranen aus (58%), es folgen klassisch und minimal klassisch mit 13% bzw. 12%. Überwiegend klassische Membranen liegen bei 6%, reine PE-Abhebungen sind kaum vertreten und 8,5% können nicht zugeordnet werden.

Die Gruppe, die mit PDT vorbehandelt wurde, unterscheidet sich ganz deutlich von den anderen zwei Gruppen. Hier überwiegen die klassischen Membranen mit 18 Personen, dahinter folgen überwiegend klassische mit 10 Patienten und rein okkulte Läsionen mit 3 Personen. Das lässt sich mit der Indikation der PDT erklären, die vor allem für klassische CNV gilt, die subfoveal liegen.

Zeitdauer der Sehverschlechterung

Hier wurde zusammengefasst, welchen Zeitraum die Patienten bei der Anamnese angegeben haben, in dem sich die Sehschärfe deutlich verschlechtert hat.

Zeitdauer der Sehverschlechterung	Patienten n	in %
<1 Monat	22	5,87
1-3 Monate	160	42,67
>3 Monate	110	29,33
nicht bekannt	83	22,13
Gesamt	375	100

Tabelle 11

Zeitdauer der Sehverschlechterung bei n=375 Patienten, Prozentwerte gerundet

In Tabelle 11 erkennt man, dass die meisten Patienten (43%) einen Zeitraum von 1 bis 3 Monaten, gefolgt von über drei Monaten (29%) angeben, in der sie die Sehverschlechterung bemerkt haben.

4. Diskussion

4.1. Hauptergebnisse

Da bis jetzt nur Daten aus kontrollierten Studien vorliegen, gibt diese Arbeit eine Übersicht über mittel- bzw. langfristige Ergebnisse der Ranibizumabtherapie aus dem klinischen Alltag. Dazu wurden insgesamt 375 Patienten untersucht, davon konnten bei 298 Patienten 1-Jahresergebnisse erhoben werden. Die -mit 225 nicht vorbehandelten Patienten- größte Gruppe erhielt Ranibizumab als Monotherapie, 115 Patienten erhielten im Vorfeld Bevacizumab und bei 35 Patienten wurde eine Woche vorher eine PDT durchgeführt. Die Frage bezüglich des primären Endpunktes Visuserhalt (laut Definition Verlust von weniger als 0,3 log-Einheiten) lässt sich folgendermaßen beantworten: Von 298 zur Auswertung herangezogenen Patienten konnten bei 214 (71,8%) ein Visuserhalt erzielt werden. Das 95% Konfidenzintervall liegt bei 66,8 bis 77,5%. Bei 84 Patienten (28,2%) konnte kein Visuserhalt festgestellt werden.

Von den 214 Patienten mit Visuserhalt erfuhr 45 Patienten (15,1%) keine Änderung der Sehschärfe. Bei 109 (36,6%) war der Visusgewinn besser als 0,3 log-Einheiten und bei 60 Patienten (20,1%) verschlechterte sich der Visus leicht (weniger als 0,3 log-Einheiten). Außerdem wurde untersucht, welche Parameter den Visuserhalt nach einem Jahr beeinflussen. Dazu wurden die Parameter Alter, Geschlecht, Vorbehandlung und Ausgangssehschärfe herangezogen und verglichen. Das Ergebnis der durchgeführten statistischen Tests ergab keinen Unterschied bezüglich aller untersuchten Parameter.

Der Visusverlauf in der Behandlungszeit und in der Nachbeobachtungszeit wurde für die Gesamtkohorte und aufgeteilt nach Anzahl der Injektionen mithilfe von Boxplots dargestellt. Da von den insgesamt 298 Patienten, bei denen 1-Jahresergebnisse vorlagen, 297 Personen Angaben zu allen Zeitpunkten hatten, wurden auch nur diese 297 für die Veranschaulichung des Visusverlaufes herangezogen. Beim Visus verbesserte sich der Durchschnittswert nach 12 Wochen von $0,81 \pm 0,37$ auf $0,67 \pm 0,41$ logMAR und verschlechterte sich danach wieder. Zum Zeitpunkt des besten Visus betrug die Sehschärfe als niedrigster Messwert sogar $0,59 \pm 0,39$ logMAR; bei der letzten Untersuchung betrug der Visus $0,9 \pm 0,51$ logMAR und verschlechterte sich im Vergleich zum Zeitpunkt der Indikation deutlich.

Patienten mit Rezidiv erhielten eine zweite Injektionsserie. Beim Vergleich der Baseline-Charakteristiken zwischen den Patienten, bei denen eine Serie ausreichend war mit Patienten, die eine zweite Serie erhielten, gab es folgende Ergebnisse: Die Parameter Alter, Geschlecht, Vorbehandlung, Ausgangssehschärfe und Visuserhalt wurden herangezogen und verglichen. Dabei ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nur die Ausgangssehschärfe differierte leicht ($0,84 \pm 0,37$ bei Serie 1 und $0,77 \pm 0,35$ bei Serie 2), war aber mit dem p-Wert 0,069 statistisch nicht signifikant. Jedoch konnte im Visusverlauf ein deutlich besseres Ergebnis der Gruppe mit zwei Injektionsserien ab Woche 12 festgestellt werden (p-Werte $0,013^*$ - $0,022^*$).

Bei der Veränderung der Netzhautdicke zwischen erstem Injektionszeitpunkt und der 1-Jahreskontrolle wurden 70 Patienten untersucht, die zu beiden Zeitpunkten Daten aufwiesen. Bei diesen 70 Patienten liegt die durchschnittliche Netzhautdicke initial bei $331,91 \mu\text{m} \pm 91,86 \mu\text{m}$ und nach einem Jahr bei $282,26 \mu\text{m} \pm 75,35 \mu\text{m}$. Es ergibt sich also eine Dickenabnahme um ca. $50 \mu\text{m}$ nach einem Jahr. Beim Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest beträgt der p-Wert $p=0,000^{***}$, der Unterschied ist also statistisch signifikant.

Der Zusammenhang zwischen der Änderung der Netzhautdicke und der Änderung des Visus innerhalb eines Jahres wurde durch das Streudiagramm dargestellt. Die Kovarianz s beträgt 4,9. Der Korrelationskoeffizient r nach Pearson liegt bei 0,146 (p-Wert 0,228). Der Korrelationskoeffizient r nach Spearman beträgt 0,135 (p-Wert 0,265). Der Zusammenhang ist also gleichsinnig, aber schwach.

Die anatomischen Befunde der Makula zu Beginn der Therapie wurden mittels FLA in verschiedene Membrantypen eingeteilt. Die CNV war initial aktiv und noch nicht vernarbt. Die meisten Patienten wiesen okkulte Membranen auf (58,4%). Im Laufe der Behandlung wurden nach 6 Monaten und bei der letzten Kontrolle die anatomischen Befunde erneut erhoben. Von 330 Patienten fand bei 205 Patienten nach sechs Monaten eine Vernarbung der Läsion statt, bei 125 Patienten war noch eine Aktivität der Läsion zu verzeichnen. Die Anzahl der Patienten mit vernarbter Läsion, unveränderter oder zunehmender Aktivität blieb weitgehend konstant zwischen der 6-Monatsuntersuchung und der letzten Nachuntersuchung.

4.2. Einschränkungen

Zur Sehschärfenbestimmung im klinischen Alltag werden meist einfache Sehprobentafeln z.B. die Snellen-Sehtafel verwendet. In Studien wird am häufigsten die ETDRS-Sehtafel benutzt. Sie ist viel genauer für die geringen Sehschärfen als die Snellen-Tafel, da sie eine logarithmische Abstufung und eine immer gleiche Ratewahrscheinlichkeit aufweist; sie hat immer gleich viele Buchstaben in einer Reihe. Die Umrechnung zwischen Dezimal und logMAR Visus könnte außerdem als mögliche Fehlerquelle in Betracht kommen.

Eine OCT-Untersuchung in jeder Sitzung wäre wünschenswert, um die Netzhautdicke und nicht nur den Visus zu bestimmen. So blieben von den 298 Patienten mit 1-Jahresergebnissen nur 70 Patienten übrig, die initial und nach einem Jahr Werte für die Netzhautdicke hatten. Noch weniger Patienten, nämlich nur 17, hatten zu allen Zeitpunkten Ergebnisse. Das schmälert die Aussagekraft des Streudiagramms und der statistischen Auswertung enorm. Der Zusammenhang zwischen der Änderung der Netzhautdicke und der Änderung des Visus wird so also nicht klar und deutlich, sondern stellt nur einen schwachen Zusammenhang dar.

Die Definition des Visuserhaltes mit Verlust bis zu 15 Buchstaben oder 0,3 log-Einheiten ist sehr weit gefasst und könnte in manchen Fällen Erfolg vortäuschen, obwohl der Patient seine Sehschärfe vielleicht anders wahrnimmt. Ein Patientenfragebogen zu diesem Thema wäre noch interessant gewesen, um die subjektive Wahrnehmung des Patienten mit dem Therapieerfolg Visuserhalt zu vergleichen. Auch wird ein geringer Sehschärfeverlust als Erfolg gewertet, was aber durch die Definition der Zulassungsstudien (Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009) bedingt ist.

Durch die fehlende Patientenzuordnung der weiteren Auswertungen (unter 3.8. Weitere Auswertungen) konnten mit diesen Daten keine weiteren Vergleiche und statistischen Tests durchgeführt werden. Sie lassen keine nachträgliche Auswertung zu und besitzen keine statistische Relevanz (anatomische Befunde, Membrantypen, Partnerauge, Zeitdauer der Sehverschlechterung). Dabei wäre es sehr interessant gewesen, ob es bei den verschiedenen Membrantypen einen Unterschied bei der Therapie gibt und ob z.B. eine Form besser therapierbar wäre als eine andere.

Es liegt ein systematischer Fehler (Bias) vor und zwar im Hinblick auf den Altersdurchschnitt. Dadurch, dass die von der Auswertung ausgeschlossenen Patienten durchschnittlich älter waren ($81,42 \pm 6,68$ Jahre), verschiebt sich das Durchschnittsalter der ausgewerteten Probanden nach unten (auf $77,68 \pm 8,07$ Jahre). Das gleiche gilt für die Ausgangssehschärfe. Die ausgeschlossenen Patienten hatten eine schlechtere Ausgangssehschärfe ($0,94 \pm 0,37$

logMAR) und durch den Wegfall dieser Patienten in der Auswertung verschiebt sich der durchschnittliche Visus von 0,837logMAR der Gesamtkohorte (375 Patienten) auf 0,8logMAR der 298 ausgewerteten Patienten.

Im Hinblick auf das höhere Patientenalter kann man davon ausgehen, dass die Mitarbeit, die Mobilität, die kognitiven Fähigkeiten deutlich nachlassen und das soziale und familiäre Umfeld vielleicht schwächer wird. Der Patient ist dann zusätzlich physisch nicht mehr fit und benötigt jemanden als Fahrer, um die Kontrolltermine wahrzunehmen. Diese erschwerten Bedingungen könnten erklären, warum die älteren Patienten nicht zur 1-Jahreskontrolle erschienen sind.

Die schlechtere Ausgangssehschärfe der älteren Patienten könnte einige Gründe haben. Der Alterungsprozess am Auge trifft besonders die Linse. Die fehlende Elastizität führt zu einer geringeren Akkomodation. Durch Trübungen der Linse entstehen Blendeffekte und das Farbsehen wird gestört. Viele Veränderungen finden in der Neuroretina statt. Z.B. sterben im Alter vermehrt Photorezeptoren ab, der Stoffwechsel wird verlangsamt und Lipofuszin akkumuliert. Nachtblindheit und vermindertes Kontrastsehen nehmen zu. All diese Effekte führen zu einer natürlichen Alterung des Auges und einer allmählichen Verschlechterung der Sehschärfe bei älteren Patienten.

Das Partnerauge ist häufig auch an einer AMD oder frühen Formen erkrankt. Wenn das nicht-dominante Auge betroffen ist, wird der Visusabfall dementsprechend später bemerkt. Möglich wäre auch eine Reaktivierung der CNV nach einer früheren Behandlung.

Aber es könnte auch sein, dass andere Erkrankungen die Augenprobleme in den Hintergrund drängen und lebensnotwendige Therapien nötig werden, so dass die Augenerkrankung erst später diagnostiziert wird.

4 3. Interpretation

Bei der Interpretation der Resultate werden Ziele und Einschränkungen dieser Studie berücksichtigt. Außerdem werden sie mit Ergebnissen aus anderen Studien und anderer relevanter Evidenz verglichen.

Die MARINA- und ANCHOR-Studien (Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009), die zur Zulassung von Ranibizumab führten, verglichen die monatliche Injektion von Ranibizumab mit einer Kontrollgruppe, die eine Scheininjektion erhielt. Diese beiden Studien liefen über 2 Jahre, es wurden insgesamt ca. 24 Injektionen von Ranibizumab verabreicht.

Die PIER- (Regillo et al. 2008) und PrONTO (Fung et al. 2007) -Studien testeten alternative Behandlungsschemata für Ranibizumabinjektionen.

FOCUS (Heier et al. 2006; Antoszyk et al. 2008) und PROTECT (Kiss et al. 2008) prüften eine Kombinationstherapie von Ranibizumab mit PDT, ebenso die DENALI- und MONT BLANC-Studien (Kaiser et al. 2012; Larsen et al. 2012).

Ergebnisse von Studien, die Bevacizumab mit Ranibizumab vergleichen, liegen inzwischen auch vor. Zu nennen sind die CATT-Studie, die IVAN-Studie und gepoolte Daten aus beiden Studien (Martin et al. 2011; Martin et al. 2012; Chakravarthy et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013).

Die Studien sind im jeweiligen Abschnitt mit entsprechender Tabelle übersichtlich dargestellt.

Die Resultate dieser Studie zeigen bei den Würzburger Patienten ein gutes Ergebnis der Therapie mit Ranibizumab. Bei knapp 72% der Patienten erfolgte ein **Visuserhalt**. Dagegen schnitten sie aber schlechter ab als in den Zulassungsstudien (Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009), die einen Visuserhalt von 95 oder 96% erzielten. Bei 36,6% Patienten war am Jahresende ein deutlicher Visusgewinn von über 0,3 log-Einheiten zu verzeichnen. Sie waren mit den oben genannten Zulassungsstudien durchaus vergleichbar, diese lagen bei 34 bzw. 40% mit einem Gewinn von über 15 Buchstaben (entsprechend 0,3 log-Einheiten). Der Visus verschlechterte sich nach einem Jahr in unserer Gruppe um 0,08 log-Einheiten. Dagegen gewannen die Patienten der Zulassungsstudien 7-11 Buchstaben, also umgerechnet 0,14 bis 0,22 log-Einheiten. Dieser deutliche Unterschied könnte mehrere Ursachen haben:

Eine schlechtere **Ausgangssehschärfe** und damit ein fortgeschrittenes Stadium macht den Therapieerfolg von Anfang an schwerer. Bei den Würzburger Patienten lag die Ausgangssehschärfe bei 0,8logMAR. Nur bei der MARINA-Studie (Rosenfeld et al. 2006) war der Ausgangsvisus mit 0,6logMAR besser. Bei der ANCHOR-Studie (Brown et al. 2006) lag er ebenfalls bei 0,8 logMAR, hatte aber trotz gleicher Ausgangssehschärfe deutlich bessere Ergebnisse. Durch den Wegfall von 77 Patienten, die keine 1-Jahresergebnisse aufwiesen, verbesserte sich sogar die Ausgangssehschärfe noch etwas. Die Patienten ohne diese Ergebnisse waren nämlich älter und hatten eine schlechtere Ausgangssehschärfe (siehe 3.7. Bias).

Für die Zulassungsstudien wurden klare **Indikationen** gestellt. Bei der MARINA-Studie (Rosenfeld et al. 2006) wurden okkulte oder minimal klassische Membrantypen behandelt (ein Drittel minimal klassisch und zwei Drittel okkulte Läsionen) und bei der ANCHOR-Studie

(Brown et al. 2006) überwiegend klassische Membrantypen. Die Würzburger Patienten hatten dagegen zu 58% okkulte Läsionen.

Der größte Unterschied stellt das **Behandlungsschema** dar. Bei den Zulassungsstudien wurden monatliche Injektionen verabreicht, d.h. 12 Injektionen innerhalb eines Jahres. Die MARINA-Studie (Rosenfeld et al. 2006) sah insgesamt 24 monatliche Injektionen in 2 Jahren vor und als Kontrollgruppe diente eine Placebogruppe. In der ANCHOR-Studie (Brown et al. 2006) wurden auch 24 monatliche Injektionen zusammen mit einer Schein-PDT verabreicht; die Kontrollgruppe bekam hier aber eine echte PDT mit Verteporfin und Scheininjektionen. Bei Kontrolluntersuchungen mit Angiogramm (nach 3, 6, 9 und 12 Monaten) war eine erneute PDT möglich.

		MARINA (Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007)		ANCHOR (Brown et al. 2006; Brown et al. 2009)	
Indikation		minimal klassisch oder okkulte CNV		überwiegend klassische CNV	
Behandlungsschema		monatliche Ranibizumabinjektion oder Scheininjektion		monatliche Ranibizumabinjektion oder PDT mit Scheininjektion	
Messgröße	Monat	Scheininjektionen (n=238)	Ranibizumab 0,5mg (n=240)	PDT mit Verteporfin (n=138)	Ranibizumab 0,5 mg (n=140)
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe	Monat 12	62%	95%	64%	96%
	Monat 24	53%	90%	66%	90%
Gewinn um >15 Buchstaben an Sehschärfe	Monat 12	5%	34%	6%	40%
	Monat 24	4%	33%	6%	41%
durchschnittliche Veränderung des Visus in Buchstaben	Monat 12	-10,5	+7,2	-9,5	+11,3
	Monat 24	-14,9	+6,6	-9,8	+10,7

Tabelle 12

12- und 24-Monatsdaten der Zulassungsstudien MARINA und ANCHOR mit monatlichen Ranibizumabinjektionen und Scheininjektionen oder PDT als Kontrollgruppe

Die Patienten der Augenklinik Würzburg hingegen erhielten im Schnitt 4 Injektionen und wurden nur alle 3 Monate kontrolliert. In der Universitätsaugenklinik Würzburg erfolgten die Injektionen nach den Therapieempfehlungen von Novartis Deutschland bzw. gemäß der europäischen Zulassung für Deutschland und den Richtlinien der DOG und des BVA in der Fassung von 2007 (Jaissle und Bartz-Schmidt 2007; Novartis Pharma 2008): zuerst erfolgt eine Aufsättigungsphase, in der 3 Injektionen im monatlichen Abstand gegeben werden, danach erfolgt eine erneute Ranibizumabgabe bei einer Visusverschlechterung von mehr als 5 Buchstaben auf der ETDRS Tafel oder äquivalent einer Snellen-Linie. Diese Injektionsfrequenz entspricht der allgemein in den Jahren bis 2010 gängigen Praxis in

Deutschland (Holz et al. 2014; Ziemssen et al. 2014; Ziemssen et al. 2015). Aus heutiger Sicht weiß man, dass eine optimale Versorgung bei ca. 6-7 Injektionen im ersten Jahr liegt (Finger und Holz 2014). Die Patienten in Würzburg erhielten also eine geringere Anzahl an Injektionen (Holz et al. 2014; Ziemssen et al. 2014), vergleiche auch die AURA -Studie (Ziemssen et al. 2015).

Außer den monatlichen Injektionen wurden auch **andere Behandlungsschemata** untersucht. Diese sahen zu Beginn drei monatliche Injektionen vor und danach 1/4-jährliche Injektionen (PIER-Studie Regillo et al. 2008) bzw. Injektionen nach Bedarf bei Verschlechterung (PrONTO-Studie Fung et al. 2007). So kam es immerhin schon zu 5-6 Injektionen. Die Wiederbehandlungskriterien der PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) waren aber unterschiedlich. Eine Wiederbehandlung wurde durchgeführt bei Verlust von fünf Buchstaben und Flüssigkeit in der Makula, bei mehr als 100µm Zunahme der retinalen Dicke, bei neuer klassischer CNV und bei neuer Makulablutung oder bei persistierender Flüssigkeit. Diese Kriterien beschränken sich also nicht nur auf den Visus, sondern beziehen auch andere wichtige Parameter, wie Netzhautdicke, Flüssigkeit und Blutung, also anatomische Befunde, mit ein. Außerdem wurden monatliche Kontrollen u.a. mit OCT durchgeführt und eine Befundverschlechterung evtl. früher festgestellt.

Bei diesen beiden Studien betrug der Visuserhalt im ersten Jahr 90-95% und war wesentlich besser als bei den Patienten aus Würzburg mit 72%. Bei 36,6% der Würzburger Patienten war am Jahresende ein deutlicher Visusgewinn von über 0,3 log-Einheiten (>15 Buchstaben) zu verzeichnen, die PIER-Studie (Regillo et al. 2008) zeigte dagegen nur 13% und die PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) 35% der Patienten mit einem solchen Visusgewinn (siehe Tabelle 13). Die durchschnittliche Änderung des Visus war in der PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) ähnlich wie in den Zulassungsstudien einzuordnen, nämlich mit +9,3 Buchstaben Gewinn. Auch die Netzhautdicke ging um 178µm zurück. Dagegen gab es bei der PIER-Studie (Regillo et al. 2008) einen leichten Verlust von durchschnittlich -0,2 Buchstaben zu verzeichnen, ähnlich wie bei unseren Patienten mit einem leichten Verlust von 0,08 log-Einheiten.

Diese zwei Studien kommen also mit weniger Injektionen auch zu einem sehr guten Visuserhalt. Die PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) schneidet beim Visusgewinn aber besser ab. Möglicherweise liegt das an den monatlichen Kontrollen und den Wiederbehandlungskriterien, die eine genau angepasste Therapie ermöglichen. Außerdem gibt es eine unterschiedliche Patientenzusammensetzung in der PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) (okkult 25%, minimal klassisch 57,5% und vorwiegend klassisch 17,5%) während

in unserer Population 58% okkult und nur jeweils 13% minimal oder zumindest überwiegend klassische Membrantypen aufwiesen (siehe 3.8. Weitere Auswertungen). Dagegen wurde bei der PIER-Studie (Regillo et al. 2008) nach vorgegebenem Schema injiziert und nicht nach Bedarf.

		PIER (Regillo et al. 2008; Abraham et al. 2010)		PrONTO (Fung et al. 2007; Lalwani et al. 2009)
Indikation		okkult, minimal oder überwiegend klassisch		okkult, überwiegend und minimal klassisch, 300µm Mindestnetzhautdicke
Behandlungsschema		3 monatliche Ranibizumabinjektionen, danach ¼-jährlich, 6 Injektionen im 1. Jahr, insg. 10 Injektionen, im Jahr 2 durfte Placebogruppe in Ranibizumabgruppe wechseln: erst 1/4 jährliche, dann monatliche Injektionen		3 monatliche Ranibizumabinjektionen, danach bei Verschlechterung, durchschnittlich 5,6 Injektionen im 1. Jahr und 9,9 Injektionen innerhalb von 2 Jahren
Messgröße	Monat	Scheininjektionen (n=63)	Ranibizumab 0,5mg (n=61)	Ranibizumab 0,5 mg (n=40)
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe	Monat 12	49%	90%	95%
	Monat 24	41%	82%	97,5%
Gewinn um >15 Buchstaben an Sehschärfe	Monat 12	10%	13%	35%
	Monat 24	5%	8%	43%
durchschnittliche Visusänderung in Buchstaben (und Änderung der Netzhautdicke in µm)	Monat 12	-16	-0,2	+9,3 (-178µm)
	Monat 24	-21,4	-2,3	+11,1 (-212µm)

Tabelle 13

12- und 24-Monatsdaten der PIER und PrONTO- Studien mit alternativen Behandlungsschemata, initial 3 Injektionen, danach vierteljährlich oder bei Bedarf

In Bezug auf den Visus bzw. Visuserhalt gibt es ein paar Kritikpunkte. Zur **Sehschärfenbestimmung** im klinischen Alltag werden meist einfache Sehprobentafeln, z.B. die Snellen-Sehtafel verwendet. In Studien wird am häufigsten die ETDRS-Sehtafel benutzt. Sie ist viel genauer für die geringen Sehschärfen als die Snellen-Tafel, da sie eine logarithmische Abstufung und eine immer gleiche Ratewahrscheinlichkeit aufweist; sie hat immer gleich viele Buchstaben in einer Reihe. Die Umrechnung zwischen Dezimal und logMAR Visus könnte außerdem als mögliche Fehlerquelle in Betracht kommen.

Außerdem ist die **Definition des Visuserhaltes** kritisch zu sehen. Er ist mit einem Verlust bis zu 15 Buchstaben oder 0,3 log-Einheiten sehr weit gefasst. Diese Definition des Visuserhaltes könnte in manchen Fällen objektiv Erfolg vortäuschen, obwohl der Patient

seine Sehschärfe vielleicht anders wahrnimmt. Ein leichter Visusverlust wird so in Kauf genommen und als Erfolg deklariert. Klar ist aber auch, dass ohne Therapie bzw. mit Scheininjektion der Visusverlust noch höher ausfällt. Bei Rosenfeld et al. 2006 und Brown et al. 2006 verliert die jeweilige Kontrollgruppe 10,5 bzw. 9,5 Buchstaben innerhalb eines Jahres (ca. 0,2 log-Einheiten). Und die Kontrollgruppe der PIER-Studie (Regillo et al. 2008) verliert sogar 16 Buchstaben.

Bei unserer Studie wurden die Patienten hinsichtlich der Parameter Alter, Geschlecht, Ausgangssehstärke und erfolgte Therapien miteinander verglichen. Es gab aber keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei den Zulassungsstudien (Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009) und der PIER-Studie (Regillo et al. 2008) waren die Patienten wie bei uns im Schnitt 77 Jahre alt und die Frauen überwogen deutlich. Die Gruppen waren bezüglich demographischer Daten und okularer Baseline-Charakteristiken ausbalanciert.

Nun kann man Studien betrachten, die eine Ranibizumabmonotherapie mit PDT oder Bevacizumab vergleichen. Gibt es hier einen Unterschied im Therapieerfolg? Die FOCUS (Heier et al. 2006), PROTECT (Kiss et al. 2008), DENALI (Kaiser et al. 2012) und MONT BLANC (Larsen et al. 2012) -Studien untersuchten Ranibizumab bzw. PDT in verschiedenen Kombinationen. Die Kombination von Ranibizumab plus PDT stellte sich als effizienter heraus als eine alleinige PDT (Heier et al. 2006). Die Patienten mit einer Kombination von Ranibizumab und PDT erzielten einen Visusgewinn von +4,9 Buchstaben innerhalb eines Jahres, dagegen verloren die Patienten mit alleiniger PDT 8,2 Buchstaben an Sehschärfe.

		FOCUS (Heier et al. 2006; Antoszyk et al. 2008)	PROTECT (Kiss et al. 2008)
Indikation		überwiegend klassisch	okkult, überwiegend klassisch
Behandlungsschema		7 Tage vor der Injektion PDT, dann monatliche Injektionen, evtl. erneute PDT 1/4 jährlich, insg. 24 Injektionen	PDT und 4 monatliche Ranibizumabinjektionen
Messgröße	Monat	Scheininjektionen (n=56)	Ranibizumab 0,5mg (n=106)
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe	Monat 12	68%	91%
	Monat 24	75%	88%
Gewinn um >15 Buchstaben an Sehschärfe	Monat 12	5%	24%
	Monat 24	7%	25%
durchschnittliche Visusänderung in Buchstaben (und Änderung der Netzhautdicke in μm)	Monat 12	-8,2	+4,9
	Monat 24	-14,9	+6,6
			+2,2 (-163 μm)

Tabelle 14

12- und 24-Monatsdaten der FOCUS-Studie, mit PDT und Ranibizumab als Kombination und alleiniger PDT als Vergleich, zusätzlich die 9-Monatsergebnisse der kleinen PROTECT-Studie dargestellt

Die DENALI-Studie (Kaiser et al. 2012) favorisierte Ranibizumab gegenüber der Kombination mit PDT. Hier wurden einer Gruppe monatliche Ranibizumabinjektionen verabreicht, die anderen Gruppen bekamen PDT (Standard oder reduziert) plus drei monatliche Ranibizumabinjektionen und später nach Bedarf. Die Patienten mit der Ranibizumabmonotherapie gewannen 8,1 Buchstaben Sehschärfe nach einem Jahr, die anderen Gruppen nur 4,4 bzw. 5,3 Buchstaben. Die Monotherapie erzielte einen Rückgang der Netzhautdicke um 172,2 μm , die anderen Gruppen um 140-150 μm . Bei der MONT BLANC-Studie (Larsen et al. 2012) waren die Ergebnisse etwas schlechter. Es wurde eine Gruppe mit 3 monatlichen Ranibizumabinjektionen und später eine Kombination von Injektionen und PDT nach Bedarf verglichen mit einer Gruppe, die ebenfalls 3 initiale Injektionen bekam, danach eine Kombination von Injektion und Schein-PDT nach Bedarf erhielt. Die erste Gruppe erzielte 2,5 Buchstaben Visusgewinn und 115 μm Rückgang der Netzhautdicke, die zweite Gruppe (de facto nur Ranibizumab) 4,4 Buchstaben Gewinn und 107 μm Rückgang der Netzhautdicke. Der Unterschied fiel hier also sehr viel geringer aus, sodass eine Nichtunterlegenheit der Kombination mit PDT festgestellt wurde (Larsen et al. 2012). Das deckt sich mit unseren Ergebnissen, die keinen Unterschied in der Vorbehandlung festgestellt hatten. Die Vorbehandlung mit PDT und nachfolgenden Ranibizumabinjektionen bringt also gleiche Ergebnisse wie die Ranibizumabmonotherapie.

	DENALI (Kaiser et al. 2012)		MONT BLANC (Larsen et al. 2012)	
Indikation	klassisch und okkult		überwiegend klassisch, minimal klassisch oder okkult	
Behandlungsschema	monatliche Ranibizumabinjektionen (10,5) in der Monotherapiegruppe und bei der Kombination 3 monatliche Injektionen plus PDT und Wiederbehandlung nach Bedarf (5,1 Injektionen)		3 monatliche Injektionen, dann 0,5mg Ranibizumab + PDT PRN (4,8 Injektionen) oder Schein PDT + PRN (5,1 Injektionen)	
Messgröße nach 12 Monaten	PDT (SF) + Ranibizumab (n=104)	Ranibizumab (n=112)	PDT plus Ranibizumab (n=122)	Ranibizumab 0,5mg (n=133)
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe	74,70%	91,6%	86,80%	90,90%
Gewinn um >15 Buchstaben an Sehschärfe	31,30%	41,10%	18,20%	25,80%
durchschnittliche Visusänderung in Buchstaben (und Änderung der Netzhautdicke in μm)	+5,3 (-151,7 μm)	+8,1 (-172,2 μm)	+2,5 (-115,3 μm)	+4,4 (-107 μm)

Tabelle 15

12-Monatsdaten der DENALI und MONT BLANC-Studien, Ranibizumabmonotherapie im Vergleich zur Kombinationstherapie mit PDT

Die CATT-Studie (Martin et al. 2011) und die IVAN-Studie (Chakravarthy et al. 2012), die als Nichtunterlegenheitsstudien angelegt waren, verglichen Ranibizumab mit Bevacizumab. Außerdem wurden monatliche Injektionen mit einem Behandlungsschema verglichen, das Injektionen nach Bedarf = Pro re nata (PRN) vorsah. Nach einem Jahr erzielte die Gruppe mit monatlichen Bevacizumabinjektionen 8 Buchstaben Visusgewinn, die Ranibizumabgruppe 8,5 Buchstaben. Beim anderen Therapieschema (nach Bedarf) wurden 5,9 bzw. 6,8 Buchstaben gewonnen bei ca. 7 Injektionen im ersten Jahr (Martin et al. 2011). Chakravarthy et al. 2013 stellte eine Nichtunterlegenheit von Bevacizumab fest, ebenso eine Überlegenheit der monatlichen Injektion. Bei den Würzburger Patienten gab es gleichfalls keinen Unterschied bei den unterschiedlichen Vorbehandlungen.

		CATT (Martin et al. 2011; Martin et al. 2012)			
Indikation		aktive CNV, Flüssigkeit oder Blutung subfoveal			
Behandlungsschema		monatliche Injektionen oder 3 Injektionen und danach bei erneuter Aktivität (PRN), nach 1 Jahr wurden 50% der Patienten mit monatlichen Injektionen dem PRN Schema zugeteilt, monatliche Kontrollen			
Messgröße	Monat	Bevacizumab 1,25mg monatlich(n=286)	Ranibizumab 0,5mg monatlich (n=301)	Bevacizumab 1,25mg PRN (n=300) 14 Injektionen	Ranibizumab 0,5mg PRN (n=298) 12 Injektionen
Verlust um <15 Buchstaben an Sehschärfe	Monat 12	94%	94%	92%	95%
	Monat 24	92%	93%	88%	93%
Gewinn um >15 Buchstaben an Sehschärfe	Monat 12	31%	34%	28%	25%
	Monat 24	32%	33%	28%	31%
durchschnittliche Visusänderung in Buchstaben (und Änderung der Netzhautdicke in µm)	Monat 12	+8 (-164µm)	+8,5 (-196µm)	+5,9 (-152µm)	+6,8 (-168µm)
	Monat 24	+7,8 (-180µm)	+8,8 (-190µm)	+5 (-153µm)	+6,7 (-166µm)

Tabelle 16

12- und 24-Monatsdaten der CATT-Studie mit Bevacizumab und Ranibizumab bzw. monatliches und diskontinuierliches Schema im Vergleich

		IVAN (Chakravarthy et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013)			
Indikation		aktive CNV, Flüssigkeit oder seröse PE-Abhebung subfoveal			
Behandlungsschema		monatliche Injektionen oder 3 Injektionen und danach bei erneuter Aktivität (PRN) 3 weitere Injektionen, monatliche Kontrollen			
Messgröße	Monat	Ranibizumab (n=314)	Bevacizumab (n=296)	monatlich (n=308)	PRN (13 Injektionen) (n=302)
durchschnittliche Visusänderung in Buchstaben (und Änderung der Netzhautdicke in µm)	Monat 12	+6,32 (-146µm)	+4,66 (-140µm)	+6,06 (-163µm)	+4,99 (-124µm)
	Monat 24	+7,41 (-145,6µm)	+5,95 (-134µm)	+8,31 (-159,3µm)	+5,87 (-120,5µm)

Tabelle 17

12- und 24-Monatsdaten der CATT-Studie mit Bevacizumab und Ranibizumab bzw. monatliches und diskontinuierliches Schema im Vergleich

Beim **Visusverlauf** ergibt sich folgendes Bild: Beim Visus verbesserte sich der Durchschnittswert nach 12 Wochen von $0,81 \pm 0,37$ auf $0,67 \pm 0,41$ logMAR und verschlechterte sich danach wieder. Bei der letzten Untersuchung betrug der Visus $0,9 \pm 0,51$ logMAR und verschlechterte sich im Vergleich zum Zeitpunkt der Indikation deutlich. Nach der Aufsättigungsphase mit den drei monatlichen Injektionen wird die Sehschärfe eindeutig verbessert. Danach werden nur noch Injektionen nach Bedarf gegeben und die Sehschärfe nimmt wieder ab. Das deutet darauf hin, dass eine häufigere Injektionsfrequenz effektiver ist als ein Behandlungsschema, das Injektionen nach Bedarf vorsieht. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass bei unseren Patienten keine monatlichen Kontrollen, sondern Kontrollen im 3-Monatsabständen stattfanden. Und die Wiederbehandlungskriterien beruhten nur auf einem Visusverlust. Anatomische Kriterien wurden nicht berücksichtigt. D.h. monatliche Kontrollen könnten dazu beitragen, schneller auf Veränderungen der Makula zu reagieren und eine Funktionsverschlechterung rechtzeitig zu erkennen, bevor ein gravierender Visusverlust eintritt. Eine erneute Injektion könnte dann früher verabreicht werden.

Es käme dann vermutlich im Laufe eines Jahres zu mehr Injektionen, aber mit einem besseren Outcome. Für die Wiederbehandlungskriterien könnten außerdem OCT-Scans in hoher Auflösung herangezogen werden. Sie sind gut dafür geeignet (Pauleikhoff et al. 2012; Pauleikhoff et al. 2014). Eine Zunahme der Netzhautdicke geht einem Visusverlust voraus, d.h. mit einem OCT kann eine solche Dickenzunahme erkannt und frühzeitig behandelt werden, bevor ein erneuter Visusverlust auftritt (Hoerster et al. 2011). Aus der PRONTO-Studie geht schließlich hervor, dass ein initialer Rückgang im OCT einen zukünftigen Gewinn an Sehschärfe voraussagt (Lalwani et al. 2009).

Beim Vergleich zwischen der Sehschärfe zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines Jahres gibt es einen Unterschied zwischen der Gruppe mit einer Injektionsserie und der Gruppe mit einer zweiten Serie. Der Unterschied besteht darin, dass Patienten der Serie 2 ab Woche 12 statistisch signifikant etwas besser abschneiden und diesen Visusgewinn auch bis zur letzten Untersuchung halten können (p-Werte von $0,13^*$ bis $0,22^*$). Der Visusgewinn der Gruppe 2 beträgt mindestens $0,11$ log-Einheiten (zum Zeitpunkt des besten Visus nach 5,2 Monaten) und maximal $0,15$ log-Einheiten nach einem Jahr im Vergleich zur Gruppe mit einer Injektionsserie. Das heißt die Patienten profitierten von häufigeren Injektionen und behielten den Visusgewinn bei. Bei den verschiedenen Parametern, wie Alter, Geschlecht oder Ausgangssehstärke war kein Unterschied festzustellen.

Wie viele Injektionen wären denn optimal? Durchschnittlich wurden $4,25$ Injektionen in der

Gesamtgruppe verabreicht, ähnlich der AURA -Studie mit 4,2 Injektionen (Ziemssen et al. 2015). Die WAVE-Studie (Finger et al. 2013) dokumentierte im Zeitraum 2008-2010 durchschnittlich 4,34 Injektionen im ersten Jahr in der Routineversorgung in Deutschland. Abgesehen von Studien mit monatlichen Injektionen, benötigten Studien mit einem bedarfsorientierten Behandlungsschema mehr Injektionen als die Würzburger Patienten. Die Patienten der PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) bekamen im Durchschnitt 5,6 Injektionen, in der PIER-Studie (Regillo et al. 2008) waren es 6 Injektionen. In der CATT-Studie benötigten die Patienten der beiden Pro re nata Gruppen mit Ranibizumab oder Bevacizumab ca. 7 Injektionen (Martin et al. 2011). Dagegen zeigten die 12 Monatsergebnisse der MONT BLANC-Studie (Larsen et al. 2012), dass bei einer Kombinationstherapie mit einer PDT nur 4,8 Injektionen nötig waren im Vergleich zu 5,1 Injektionen bei einer Monotherapie mit Ranibizumab. In der DENALI-Studie wurden unterschiedliche Formen der PDT Aktivierung geprüft. In beiden Fällen wurde Ranibizumab verabreicht; es wurden 5,1 und 5,7 Injektionen benötigt im Vergleich zu sogar 10,5 Injektionen bei der Ranibizumabmonotherapie (Kaiser et al. 2012). Eine Studie aus dem klinischen Alltag mit OCT-basierten Wiederbehandlungskriterien kommt zu einem sehr guten Therapierfolg mit 5,6 Injektionen im ersten Jahr (Rothenbuehler et al. 2009). In diesen Studien wurden also 5-7 Injektionen bedarfsorientiert verabreicht, um den Visus im ersten Jahr zu erhalten. Diese Injektionshäufigkeit scheint ausreichend zu sein, 6-7 Injektionen im ersten Jahr sehen Finger und Holz als optimal an (Finger und Holz 2014). Die Belastung der Patienten und das Entzündungsrisiko mit 6 Injektionen wäre natürlich auch viel geringer als monatliche Injektionen mit insgesamt 12 Injektionen im ersten Jahr.

Bei 17 Patienten, die zu allen Zeitpunkten Messungen der **Netzhautdicke** hatten, lag diese bei Indikationsstellung bei 338 μ m, nach 12 Wochen bei 242 μ m und nach einem Jahr bei 266,65 μ m.

Dagegen betrug bei den 70 Patienten mit Werten nach einem Jahr die Netzhautdicke initial 332 μ m und nach einem Jahr 282 μ m. Der Unterschied beträgt 50 μ m.

Deutlich verringert hat sich in der PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) die Netzhautdicke von anfänglich 394 μ m um 178 μ m in einem Jahr. Die MARINA-Studie erzielte eine Abnahme von 123 μ m innerhalb eines Jahres (Kaiser et al. 2007a). Diese Ergebnisse sind mit dem Visusgewinn gekoppelt. Aus der PrONTO-Studie geht schließlich hervor, dass ein initialer Rückgang im OCT einen zukünftigen Gewinn an Sehschärfe voraussagt (Lalwani et al. 2009). Die Ausgangsdicke in der PROTECT-Studie betrug im Durchschnitt 417 μ m, der Wert

lag nach 12 Monaten bei 254 μ m, der Rückgang beträgt 163 μ m (Kiss et al. 2008). Zum Vergleich zeigt außerdem die DENALI-Studie einen Rückgang um 151,7 μ m bzw. 140,9 μ m für die Verteporfin SF und RF Gruppen und um 172,2 μ m bei der Ranibizumabgruppe (Kaiser et al. 2012). Die Kombinationstherapie der MONT BLANC-Studie zeigt einen Rückgang um 115,3 μ m und die Monotherapie mit Ranibizumab einen Rückgang um 107,7 μ m (Larsen et al. 2012). Die 1-Jahresergebnisse der CATT-Studie zeigten den stärksten Rückgang der Netzhautdicke bei monatlicher Ranibizumabinjektion um 196 μ m (Martin et al. 2011).

Die Würzburger Patienten hatten einen deutlichen Rückgang der Netzhautdicke, aber die aufgeführten Studien zeigen einen bis zu 4-fach höheren und damit erfolgreicherem Rückgang der Schwellung. Die Therapie mit monatlichen Injektionen ist deutlich effektiver auch beim Rückgang der Netzhautdicke als in bedarfsorientierten Behandlungsschemata. Die Änderung der Netzhautdicke geht mit einer Änderung des Visus einher. Je geringer die Netzhautdicke, desto besser der Visus. Bei unseren Patienten gibt es einen Zusammenhang, er ist aber eher schwach ausgeprägt. Das mag an der geringen Zahl an Patienten liegen, die eine Messung der Netzhautdicke erhielten. Von 298 Patienten bekamen nur 70 initial und nach einem Jahr eine Messung der Netzhautdicke. Diese starke Reduzierung der Patientenzahl verringert natürlich auch die Aussagekraft der Statistik. Auch kommen Ausreißer stärker zum Tragen. Die PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) bestätigte als erste Studie den Zusammenhang zwischen Netzhautrückgang und Visusgewinn. Andere Studien, wie IVAN (Chakravarthy et al. 2012) und CATT (Martin et al. 2011) benutzten das OCT als Wiederbehandlungskriterium und konnten erfolgreich die erforderlichen Injektionen reduzieren, sodass nur noch ein geringer Unterschied zu monatlichen Injektionen bestand. Auch wurde das OCT im Laufe der Zeit immer besser und genauer, sodass jetzt sehr exakt Flüssigkeitsansammlungen detektiert werden können. Deswegen sind heute (SD)-OCTs als Kontrolle sehr gut geeignet, um eine erneute Aktivität zu erkennen und eine Wiederbehandlung einzuleiten. Sie sollten monatlich und nicht nur ¼-jährlich durchgeführt werden, um schnell auf eine eventuelle Veränderung reagieren zu können (Pauleikhoff et al. 2014). Das stellt besonders ältere Patienten vor eine enorme Aufgabe. Die häufigen Fahrten und Injektionen sind sehr belastend. Oftmals müssen sie Hilfe in Anspruch nehmen und gefahren werden. Außerdem wird die OCT-Untersuchung nicht von der Krankenkasse bezahlt, es entstehen zusätzliche Kosten.

Die **anatomischen Befunde** sind schwer mit Studien zu vergleichen, da sie häufig die Ausdehnung der Läsion in „optic-disk areas“ beschreiben. Dabei ist eine „optic-disk area“ ungefähr 2,54 mm² groß. In der Anchor- Studie (Brown et al. 2006) verringerte sich der Flüssigkeitsaustritt am stärksten und dann die Läsionsgröße der klassischen Membran. Die MARINA (Rosenfeld et al. 2006) und PIER-Studien (Regillo et al. 2008) zeigten, dass Ranibizumab das Wachstum der CNV und den Flüssigkeitsaustritt stoppte. Die MONT BLANC (Larsen et al. 2012) und DENALI-Studien (Kaiser et al. 2012) favorisierten leicht die Ranibizumabmonotherapie. Die FOCUS-Studie (Heier et al. 2006) zeigte bessere Ergebnisse für die Kombination aus PDT und Ranibizumab als für PDT allein. Die CATT-Studie (Martin et al. 2011) zeigte bessere Ergebnisse für Ranibizumab als für Bevacizumab und das monatliche Schema war dem bedarfsorientierten auch überlegen. Bei den Würzburger Patienten wurde nur unterschieden zwischen Vernarbung, Restaktivität und erneuter oder vermehrter Aktivität. Die überwiegende Mehrheit (mehr als 200 Patienten von 330) zeigte nach 6 Monaten eine Vernarbung auf. Bei der letzten Untersuchung hatten ähnlich viele Patienten eine Vernarbung. Leider lässt sich nicht sagen, ob das die gleichen Patienten wie nach 6 Monaten waren, oder ob eine Verschiebung stattgefunden hat. Denn diese Daten waren ohne Patientenbezug und schon zusammengefasst. D.h. aus diesen Daten lassen sich keine Schlussfolgerungen ableiten.

4.4. Übertragbarkeit, Generalisierbarkeit

Unsere Patienten bekamen im Schnitt 4,25 Injektionen, der Visuserhalt betrug 72%. Der Rückgang der Netzhautdicke betrug 50µm. Diese Ergebnisse werden von anderen Beobachtungsstudien gestützt, welche die Routineversorgung in Deutschland dokumentierten (Ziemssen et al. 2015; Finger et al. 2013).

In der Universitätsaugenklinik Würzburg zeigte die Therapie mit Ranibizumab keinen so überragenden Erfolg wie in den Zulassungsstudien (Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2006).

Die Ergebnisse der Würzburger Patienten sind nur im ersten Vierteljahr besser und der Visusgewinn geht im Laufe der Zeit wieder verloren. Das mag daran liegen, dass die Injektionen nur noch bei Bedarf gegeben werden, im Gegensatz zu einer durchgehenden monatlichen Injektionsserie in den beiden Zulassungsstudien MARINA und ANCHOR (Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2006). Die Ergebnisse sind ähnlich der PIER-Studie (in der der Aufsättigungsphase vierteljährliche Injektionen folgten, Regillo et al. 2008)

einzuordnen, doch hätte man aufgrund des Behandlungsdesigns (Aufsättigung gefolgt von Behandlung nach Bedarf) eher Ähnlichkeiten zur PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) erwartet.

Im Vergleich zu den Phase-III-Studien (MARINA und ANCHOR Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009) ist die Behandlungsstrategie in Deutschland nicht so effektiv. Das Potential von Ranibizumab wird dabei nicht ausgeschöpft und führt in vielen Fällen zu unbefriedigenden Ergebnissen (Ziemssen et al. 2015; Finger und Holz 2014; Ziemssen et al. 2014). In Deutschland müsste die Behandlungsstrategie verbessert werden, um eine effektivere Behandlung, vor allem bei älteren Menschen, durchführen zu können.

Eine Möglichkeit Abhilfe zu schaffen, wären monatliche Injektionen über Jahre hinweg, was zu einem deutlichen Visusgewinn und Rezidivrückgang (siehe USA Jiang et al. 2014) führen würde. Mit den anfallenden Kosten von etwa 20000 Euro im Jahr und das über 12 Jahre hinweg -so groß wird die restliche Lebenserwartung der 75-Jährigen geschätzt (Arias 2004) - wären die Krankenkassen komplett überfordert (Schrader und Guthoff 2010). Ein ähnliches Verfahren wie in der PIER-Studie (Ranibizumabinjektionen vierteljährlich, Regillo et al. 2008) reduzieren zwar die Kosten auf 10000 Euro im ersten Jahr (6-7 Injektionen) und in den folgenden Jahren auf 6600 (4 Injektionen), der Wirkungsgrad ist aber vergleichsweise gering (Finger et al. 2013; Schrader und Guthoff 2010).

Eine andere Möglichkeit wäre eine bedarfsgerechte Behandlung, die von europäischen Experten und Vertretern der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft unter anderem empfohlen wird (Pauleikhoff et al. 2012; Pauleikhoff et al. 2014). Sie sieht eine monatliche Kontrolle mit Visustafel, OCT und ggf. FLA vor und empfiehlt bei einer Visusminderung bzw. erneuter Aktivität 1 bzw. 3 weitere Injektionen ähnlich dem CATT- (Martin et al. 2011) oder IVAN-Schema (Chakravarthy et al. 2012). Eine Befundverschlechterung kommt nämlich nicht nur -wie viele Krankenkassen vorgeben- durch eine Visusverschlechterung zustande. Häufig sind Rezidive nur in OCT oder FLA auszumachen, bevor sich der Visus verschlechtert. Der Visus als alleiniges Kriterium müsse daher unbedingt durch weitere Untersuchungsverfahren (OCT und FLA) ergänzt werden (Pauleikhoff et al. 2012). In der neuen Stellungnahme (Pauleikhoff et al. 2014) ist die OCT-gestützte Nachkontrolle obligat; als Behandlungsstrategien sind das PRN Schema, das Treat and Extend Schema und individuelle Schemata zu empfehlen. Nur leider wird das OCT von gesetzlichen Krankenkassen nicht bezahlt. Dies bedeutet also erhebliche Mehrkosten für die Patienten als so genannte IGEL-Leistungen.

Allerdings schneiden bedarfsgerechte Behandlungen (PRN) auch in den großen Vergleichsstudien tendenziell schlechter ab als monatliche Injektionen (vgl. CATT und IVAN Chakravarthy et al. 2013; Martin et al. 2012). Eine Alternative stellen Therapieschemata dar, wie sie in der Schweiz praktiziert werden (Berner Schema, Lala et al. 2013). Eine andere Möglichkeit sind Treat and Extend Schemata (Berg et al. 2015), wie sie in den USA häufig praktiziert werden; sie sind außerdem wirksamer als PRN Schemata (Oubraham et al. 2011; Chin-Yee et al. 2015).

Zurzeit sieht die Praxis in Deutschland aber noch anders aus, obgleich die Zulassungen für Ranibizumab und Aflibercept inzwischen so geändert wurden, dass auch in Deutschland ein Treat and Extend Schema durchführbar ist (European Medicines Agency 2014b, 2014a).

5. Zusammenfassung

Die altersabhängige Makuladegeneration ist eine progrediente Erkrankung des zentralen Komplexes von Netzhaut, Pigmentepithel und Aderhaut, die vor allem Patienten ab 50 Jahren betrifft. Durch die feuchte Form der AMD erblinden viele Patienten, was vor allem wegen des demographischen Wandels eine enorme Herausforderung auch für die Krankenkassen darstellt. In Deutschland sind etwa 4,2 Millionen Menschen betroffen, ca. 50000 Neuerkrankungen kommen jährlich dazu (Wolfram und Pfeiffer 2012; Schrader 2006). Pathomechanismen bei der feuchten AMD sind neovaskuläre Prozesse als Reaktion auf die Veränderungen der Bruch-Membran und des retinalen Pigmentepithels.

Durch die starke Forschung, vor allem auf dem Gebiet der Anti-VEGF-Therapien, konnten in letzter Zeit viele neue Medikamente zugelassen werden, z.B. Pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept.

Bislang liegen Daten aus kontrollierten Studien vor, die sich auf ein eingeschränktes Patientenkollektiv beziehen (Rosenfeld et al. 2006; Boyer et al. 2007; Brown et al. 2006; Brown et al. 2009; Regillo et al. 2008; Abraham et al. 2010; Heier et al. 2006; Antoszyk et al. 2008). Was fehlt sind Daten aus der Routineversorgung.

In dieser Studie wurden 375 Patienten (Alter >50 Jahre) untersucht, bei denen eine feuchte AMD mit choroidaler Neovaskularisation festgestellt wurde. Die Ausprägungen waren jedoch unterschiedlich.

Von diesen 375 Patienten erhielten 150 Personen im Vorfeld schon ein anderes Medikament; 35 Patienten erhielten eine PDT und 115 bekamen Bevacizumab. Die anderen 225 Patienten erhielten Ranibizumab als Ersttherapie.

Nach der Erstvorstellung mit ausführlicher Anamnese und augenärztlicher Untersuchung, erfolgte die Injektion in den Augapfel in einer Serie drei Mal im Abstand von ca. einem Monat. Die Nachuntersuchungen sollten in einem Abstand von je drei Monaten nach der ersten Injektion von Ranibizumab stattfinden und wenn möglich eine Untersuchung zwei Jahre später.

Bei einem Rezidiv wurden weitere drei Injektionen durchgeführt. Bei einer Verschlechterung des Visus um 5 Buchstaben (auf der ETDRS-Tafel oder äquivalent einer Snellen-Linie) sollte laut Fachinformation eine erneute Injektionsserie durchgeführt werden (Novartis Pharma 2008).

Im Gesamtkollektiv betrug das durchschnittliche Alter der 375 Patienten $78,4 \pm 7,9$ Jahre. Das Alter des jüngsten Patienten betrug 50, der älteste Patient war 98 Jahre alt. Es waren 148 (39,5%) Männer und 227 (60,5%) Frauen vertreten. Die jüngeren Patienten wiesen einen besseren Visus bei Indikationsstellung auf als die älteren (0,54 vs. 0,93 logMAR).

Die Patienten mit 1-Jahresergebnissen waren im Schnitt $77,7 \pm 8,1$ Jahre alt. Sie wurden für alle weiteren Auswertungen herangezogen. Der jüngste Patient war 50, der älteste 96 Jahre alt. Der Median lag bei 78,5 Jahren. Diese Gruppe umfasste 113 (37,9%) Männer und 185 (62,1%) Frauen. Hier hatten die jüngeren Patienten ebenfalls einen besseren Eingangsvisus als die älteren (0,54 vs. 0,94 logMAR).

Bei 214 Augen (71,8%) konnte ein Visuserhalt als primärer Endpunkt erzielt werden (95% Konfidenzintervall 66,8 bis 77,5%). Im Durchschnitt verschlechterte sich der Visus nach einem Jahr leicht um 0,08 log-Einheiten. Im Visusverlauf verbesserte sich die Sehschärfe nach 12 Wochen deutlich. Danach verschlechterte sie sich stetig. Patienten mit einer zweiten Injektionsserie unterscheiden sich von Patienten der Serie 1 und schneiden ab Woche 12 statistisch signifikant etwas besser ab und können diesen Visusgewinn auch bis zur letzten Untersuchung halten (p-Werte von 0,013* bis 0,022*). Der Visusgewinn der Gruppe 2 beträgt mindestens 0,11 log-Einheiten (zum Zeitpunkt des besten Visus nach 5,2 Monaten) und maximal 0,15 log-Einheiten nach einem Jahr im Vergleich zur Gruppe mit einer Injektionsserie.

Die Netzhautdicke sank nach 3 Monaten von über $330 \mu\text{m}$ um etwa $100 \mu\text{m}$, um darauf wieder anzusteigen und sich bei ca. $270\text{-}280 \mu\text{m}$ zu stabilisieren. Bei 70 Patienten mit Daten zur Netzhautdicke nach einem Jahr ergab sich ein signifikanter Rückgang der Netzhautdicke um $50 \mu\text{m}$ (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest mit $p=0,000^{***}$).

Das Partnerauge war nicht unbedingt das bessere Auge, der Visus war bei Indikationsstellung sogar bei 149 Patienten am Partnerauge schlechter.

Eine trockene AMD oder eine vernarbte CNV kam bei den meisten Patienten am Partnerauge vor und einige hatten sogar eine aktive CNV.

Die Patienten mit 1-Jahresergebnissen sind deutlich jünger als die Patienten ohne 1-Jahresergebnisse ($77,68$ gegenüber $81,42$ Jahre bei einem p-Wert von $0,000^{***}$). Außerdem gibt es einen signifikanten Unterschied bei der Ausgangsvisus. Patienten mit 1-Jahresergebnissen haben einen besseren Visus als die Patienten ohne 1-

Jahresergebnisse (0,8 gegenüber 0,94 logMAR bei einem p-Wert von 0,006**).

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug etwa 16,8 Monate. Der beste Visus wurde nach 5,2 Monaten ermittelt. In 12 Monaten wurden im Schnitt 4,2 Injektionen gegeben. In 56% der Fälle reichte eine Serie mit drei Injektionen aus. Bei 44% der Patienten wurde eine zweite Injektionsserie gegeben.

Das anatomische Ergebnis zeigte eine konstante Anzahl der Patienten mit unveränderter oder zunehmender Aktivität. Die Sehverschlechterung betrug zwischen einem und drei Monaten. Die Membrantypen waren bei 58% rein okkult, 13% minimal klassisch und ebenso 13% klassisch.

Im Vergleich zu den Phase-III-Studien (MARINA und ANCHOR Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2006) ist die Behandlungsstrategie in Deutschland nicht so effektiv. Das Potential von Ranibizumab wird dabei nicht ausgeschöpft und führt in viel Fällen zu unbefriedigenden Ergebnissen (Ziemssen et al. 2015; Finger und Holz 2014).

Eine bessere Möglichkeit wäre eine bedarfsgerechte Behandlung. Sie sieht eine monatliche Kontrolle mit OCT und ggf. FLA vor und empfiehlt bei einer Visusminderung bzw. erneuter Aktivität 3 weitere Injektionen. Die Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands vom Februar 2012 (Pauleikhoff et al. 2012) greift diese Forderung auf, vor allem morphologische Kriterien für eine Wiederbehandlung anzuwenden. In der Stellungnahme vom November 2014 gilt das OCT als obligat (Pauleikhoff et al. 2014). Alternativ dazu könnten andere Behandlungsschemata, wie z.B. Treat and Extend aus den USA (Berg et al. 2015) oder das Berner Schema (Lala et al. 2013) angewandt werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

AMD	altersbedingte Makuladegeneration
ANCHOR	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration
AREDS	Age related eye disease Study
ARM	Age related maculopathy
AURA	existing Anti-vascular endothelial growth factor treatment Regimens in patients with wet Age-related macular degeneration
CABERNET	CNV Secondary To AMD Treated With Beta Radiation Epiretinal Therapy
CATT	Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials
CNV	choroidale Neovaskularisation
ETDRS	Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group
FLA	Fluoreszenzangiographie
FOCUS	RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety
IVAN	Inhibition of VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation, trial of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation
MARINA	Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of neovascular AMD
MERITAGE	Macular Epiretinal Brachytherapy In Treated Age-Related Macular Degeneration Patients
MPS	Macular Photocoagulation Study Group
OCT	Optische Kohärenztomographie
PDT	Photodynamische Therapie
PIER	A Phase IIIb, Multi-center, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration
PRN	pro re nata
PrONTO	Prospective Optical coherence tomography imaging of patients with Neovascular AMD Treated with intra-Ocular ranibizumab

PROTECT	Preliminary Results from an Open-Label, Multicenter, Phase II Study Assessing the Effects of Same-Day Administration of Ranibizumab (Lucentis(TM)) and Verteporfin PDT
RPE	retinales Pigmentepithel
TAP	Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group
TTT	Transpupilläre Thermotheapie
VEGF	vascular endothelial growth factor
VIP	Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group

Handelsnamen:

Pegaptanib:	Macugen® (Pfizer Ophthalmics)
Verteporfin:	Visudyne® (Novartis Ophthalmics)
Ranibizumab:	Lucentis® (Novartis Ophthalmics)
Bevacizumab:	Avastin® (Roche)
Aflibercept:	Eylea® (Bayer HealthCare)

7. Literaturverzeichnis

Abe, T.; Yoshida, M.; Yoshioka, Y.; Wakusawa, R.; Tokita-Ishikawa, Y.; Seto, H. et al. (2007): Iris pigment epithelial cell transplantation for degenerative retinal diseases. In: *Prog Retin Eye Res* 26 (3), S. 302–321. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2007.01.003.

Abraham, P.; Yue, H.; Wilson, L. (2010): Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2. *American Journal of Ophthalmology*. In: *Am J Ophthalmol* 150 (3), S. 315-324.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.04.011.

Age-Related Eye Disease Study Research Group (2000): Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. In: *Ophthalmology* 107 (12), S. 2224–2232. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00409-7.

Age-Related Eye Disease Study Research Group (2001): A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. In: *Arch Ophthalmol* 119 (10), S. 1417–1436. DOI: 10.1001/archophth.119.10.1417.

Ahuja, R.M.; Benner, J.D.; Schwartz, J.C.; Butler, J.W.; Steidl, S.M. (2001): Efficacy of transpupillary thermotherapy (TTT) in the treatment of occult subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. In: *Semin Ophthalmol* 16 (2), S. 81–85. DOI: 10.1076/soph.16.2.81.4215.

Aisenbrey, S.; Lafaut, B.A.; Szurman, P.; Grisanti, S.; Luke, C.; Krott, R. et al. (2002): Macular translocation with 360 degrees retinotomy for exudative age-related macular degeneration. In: *Arch Ophthalmol* 120 (4), S. 451–459. DOI: 10.1001/archophth.120.4.451.

Antoszyk, A.N.; Tuomi, L.; Chung, C.Y.; Singh, A. (2008): Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. In: *Am J Ophthalmol* 145 (5), S. 862–874. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.12.029.

Arias, E. (2004): United States life tables, 2002. In: *Natl Vital Stat Rep* 53 (6), S. 1–38.

Augustin, A.J. (2007): *Augenheilkunde*. 3., komplett überarbeitete und erw. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.

- Augustin, A.J.** (2009): Triple therapy for age-related macular degeneration. In: *Retina* 29 (6 Suppl), S. S8-11. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181ad253d.
- Augustin, A.J.; Puls, S.; Offermann, I.** (2007): Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. In: *Retina* 27 (2), S. 133–140. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3180323de7.
- Bandello, F.; Silva, R.** (2010): AMD. Age-related macular degeneration. 1st ed. Loures: Théa.
- Barnes, E.; Spalton, D.J.** (2006): Atlas der klinischen Ophthalmologie. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer.
- Bashshur, Z.F.; Haddad, Z.A.; Schakal, A.R.; Jaafar, R.F.; Saad, A.; Nouredin, B.N.** (2009): Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. In: *Am J Ophthalmol* 148 (1), S. 59-65.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.02.006.
- Baun, O.; Vinding, T.; Krogh, E.** (1993): Natural course in fellow eyes of patients with unilateral age-related exudative maculopathy. In: *Acta Ophthalmol* 71 (3), S. 398–401. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1993.tb07155.x.
- Benner, J.D.; Meyer, C.H.; Shirkey, B.L.; Toth, C.A.** (2001): Macular translocation with radial scleral outfolding: experimental studies and initial human results. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239 (11), S. 815–823. DOI: 10.1007/s004170100339.
- Berg, K.; Pedersen, T.R.; Sandvik, L.; Bragadóttir, R.** (2015): Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol. In: *Ophthalmology* 122 (1), S. 146–152. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.041.
- Berufsverband der Augenärzte Deutschlands; Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft** (1998): Leitlinie Nr. 4. Augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr. Hg. v. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Online verfügbar unter <http://augeninfo.de/leit/leitlinie.php?nr=leit04>, zuletzt aktualisiert am 20.12.1998, zuletzt geprüft am 01.02.2018.

Berufsverband der Augenärzte Deutschlands; Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (2015): Leitlinie Nr. 21. Altersabhängige Makuladegeneration. Unter Mitarbeit von Bernd Bertram, Frank G. Holz, Ulrich Kellner und Thomas Reinhard. Hg. v. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Online verfügbar unter <http://augeninfo.de/leit/leit21.pdf>, zuletzt geprüft am 01.02.2018.

Bird, A.C.; Bressler, N.M.; Bressler, S.B.; Chisholm, I.H.; Coscas, G.; Davis, M.D. et al. (1995): An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. In: *Surv Ophthalmol* 39 (5), S. 367–374. DOI: 10.1016/S0039-6257(05)80092-X.

Bojanowski, C.M.; Shen, D.; Chew, E.Y.; Ning, B.; Csaky, K.G.; Green, W.R. et al. (2006): An apolipoprotein E variant may protect against age-related macular degeneration through cytokine regulation. In: *Environ Mol Mutagen* 47 (8), S. 594–602. DOI: 10.1002/em.20233.

Boyer, D.S.; Antoszyk, A.N.; Awh, C.C.; Bhisitkul, R.B.; Shapiro, H.; Acharya, N.R. (2007): Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 114 (2), S. 246–252. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.10.045.

Bressler, N.M. (2001): Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. In: *Arch Ophthalmol* 119 (2), S. 198–207.

Bressler, N.M.; Bressler, S.B.; Hawkins, B.S.; Marsh, M.J.; Sternberg, P., JR; Thomas, M.A. (2000): Submacular surgery trials randomized pilot trial of laser photocoagulation versus surgery for recurrent choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: I. Ophthalmic outcomes submacular surgery trials pilot study report number 1. In: *Am J Ophthalmol* 130 (4), S. 387–407. DOI: 10.1016/S0002-9394(00)00729-7.

Brown, D.M.; Kaiser, P.K.; Michels, M.; Soubrane, G.; Heier, J.S.; Kim, R.Y. et al. (2006): Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. In: *N Engl J Med* 355 (14), S. 1432–1444. DOI: 10.1056/NEJMoa062655.

Brown, D.M.; Michels, M.; Kaiser, P.K.; Heier, J.S.; Sy, J.P.; Ianchulev, T. (2009): Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. In: *Ophthalmology* 116 (1), S. 57-65.e5. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018.

- Buch**, H.; Nielsen, N.V.; Vinding, T.; Jensen, G.B.; Prause, J.U.; La Cour, M. (2005): 14-year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: the Copenhagen City Eye Study. In: *Ophthalmology* 112 (5), S. 787–798. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.11.040.
- Campochiaro**, P.A.; Nguyen, Q.D.; Shah, S.M.; Klein, M.L.; Holz, E.; Frank, R.N. et al. (2006): Adenoviral vector-delivered pigment epithelium-derived factor for neovascular age-related macular degeneration: results of a phase I clinical trial. In: *Hum Gene Ther* 17 (2), S. 167–176. DOI: 10.1089/hum.2006.17.167.
- Cavallotti**, C.; Artico, M.; Pescosolido, N.; Leali, F.M.T.; Feher, J. (2004): Age-related changes in the human retina. In: *Can J Ophthalmol* 39 (1), S. 61–68. DOI: 10.1016/S0008-4182(04)80054-1.
- Chakravarthy**, U.; Harding, S.P.; Rogers, C.A.; Downes, S.M.; Lotery, A.J.; Culliford, L.A.; Reeves, B.C. (2013): Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. In: *Lancet* 382 (9900), S. 1258–1267. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61501-9.
- Chakravarthy**, U.; Harding, S.P.; Rogers, C.A.; Downes, S.M.; Lotery, A.J.; Wordsworth, S.; Reeves, B.C. (2012): Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. In: *Ophthalmology* 119 (7), S. 1399–1411. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.015.
- Chang**, T.S.; Bressler, N.M.; Fine, J.T.; Dolan, C.M.; Ward, J.; Klesert, T.R. (2007): Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. In: *Arch Ophthalmol* 125 (11), S. 1460–1469. DOI: 10.1001/archophth.125.11.1460.
- Charbel Issa**, P.; Scholl, H.P.N.; Holz, F.G.; Knolle, P.; Kurts, C. (2005): Das Komplementsystem und dessen mögliche Beteiligung an der Pathogenese der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD). In: *Ophthalmologie* 102 (11), S. 1036–1042. DOI: 10.1007/s00347-005-1269-4.
- Chen**, Y.; Bedell, M.; Zhang, K. (2010): Age-related Macular Degeneration: Genetic and Environmental Factors of Disease. In: *Mol Interv* 10 (5), S. 271–281. DOI: 10.1124/mi.10.5.4.
- Chew**, E.Y. (2013): Nutrition Effects on Ocular Diseases in the Aging Eye. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54 (14), S. ORSF42-ORSF47. DOI: 10.1167/iovs13-12914.
- Chew**, E.Y.; Sperduto, R.D.; Milton, R.C.; Clemons, T.E.; Gensler, G.R.; Bressler, S.B. et al.

(2009): Risk of advanced age-related macular degeneration after cataract surgery in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report 25. In: *Ophthalmology* 116 (2), S. 297–303. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.09.019.

Chin-Yee, D.; Eck, T.; Fowler, S.; Hardi, A.; 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. In: *Br J Ophthalmol*. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306987.

Cruickshanks, K.J.; Klein, R.; Klein, B.E.K.; Nondahl, D.M. (2001): Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study. In: *Arch Ophthalmol* 119 (2), S. 246–250.

Delcourt, C.; Michel, F.; Colvez, A.; Lacroux, A.; Delage, M.; Vernet, M.-H. (2001): Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. In: *Ophthalmic Epidemiol* 8 (4), S. 237–249. DOI: 10.1076/oep.8.4.237.1613.

Despriet, D.D.G.; van Duijn, C.M.; Oostra, B.A.; Uitterlinden, A.G.; Hofman, A.; Wright, A.F. et al. (2009): Complement component C3 and risk of age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 116 (3), S. 474-480.e2. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.09.055.

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands (2015): Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands zur Strahlentherapie bei neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration. *Der Ophthalmologe*. In: *Ophthalmologe* 112 (11), S. 912–916. DOI: 10.1007/s00347-015-0155-y.

DeWan, A.; Liu, M.; Hartman, S.; Zhang, S.S.-M.; Liu, D.T.L.; Zhao, C. et al. (2006): HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. In: *Science* 314 (5801), S. 989–992. DOI: 10.1126/science.1133807.

Dietze, H.; Artes, P.H. (2008): *Die optometrische Untersuchung*. Stuttgart [u.a.]: Thieme (Thieme e-book library).

Dugel, P.U.; Bebhuk, J.D.; Nau, J.; Reichel, E.; Singer, M.; Barak, A. et al. (2013): Epimacular brachytherapy for neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial (CABERNET). In: *Ophthalmology* 120 (2), S. 317–327. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.068.

Dugel, P.U.; Petrarca, R.; Bennett, M.; Barak, A.; Weinberger, D.; Nau, J.; Jackson, T.L. (2012): Macular epiretinal brachytherapy in treated age-related macular degeneration: MERITAGE study: twelve-month safety and efficacy results. In: *Ophthalmology* 119 (7), S. 1425–1431. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.014.

Eckardt, C.; Eckardt, U.; Conrad, H.-G. (1999): Macular rotation with and without counter-rotation of the globe in patients with age-related macular degeneration. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 237 (4), S. 313–325. DOI: 10.1007/s004170050239.

Edwards, A.O.; Ritter, R.; Abel, K.J.; Manning, A.; Panhuysen, C.; Farrer, L.A. (2005): Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. In: *Science* 308 (5720), S. 421–424. DOI: 10.1126/science.1110189.

Ehmann, D.; García, R. (2010): Triple therapy for neovascular age-related macular degeneration (verteporfin photodynamic therapy, intravitreal dexamethasone, and intravitreal bevacizumab). In: *Can J Ophthalmol* 45 (1), S. 36–40. DOI: 10.3129/i09-243.

El Matri, L.; Chebil, A.; Kort, F.; Bouraoui, R.; Baklouti, K.; Mghaieth, F. (2010): Intravitreal injection of triamcinolone combined with bevacizumab for choroidal neovascularization associated with large retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248 (6), S. 779–784. DOI: 10.1007/s00417-010-1302-4.

Ennis, S.; Gibson, J.; Cree, A.J.; Collins, A.; Lotery, A.J. (2010): Support for the involvement of complement factor I in age-related macular degeneration. In: *Eur J Hum Genet* 18 (1), S. 15–16. DOI: 10.1038/ejhg.2009.113.

Eter, N. (2009): Die altersabhängige Makuladegeneration. 2. Aufl. Bremen, London, Boston, Mass.: UNI-MED-Verl. (UNI-MED science).

European Medicines Agency (2014a): Eylea: EPAR - Product Information. Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002392/human_med_001598.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, zuletzt geprüft am 21.01.2015.

European Medicines Agency (2014b): Lucentis : EPAR - Product Information. Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, zuletzt geprüft am 21.01.2015.

European Medicines Agency (2015): Lucentis: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation. Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, zuletzt geprüft am 03.01.2016.

Fagerness, J.A.; Maller, J.B.; Neale, B.M.; Reynolds, R.C.; Daly, M.J.; Seddon, J.M. (2009): Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. In: *Eur J Hum Genet* 17 (1), S. 100–104. DOI: 10.1038/ejhg.2008.140.

Feigl, B.; Morris, C.P. (2011): The challenge of predicting macular degeneration. In: *Curr Med Res Opin* 27 (9), S. 1745–1748. DOI: 10.1185/03007995.2011.603301.

Feucht, N.; Matthias, H.; Lohmann, C.P.; Maier, M. (2008): Pegaptanib sodium treatment in neovascular age-related macular degeneration: clinical experience in Germany. In: *Clin Ophthalmol* 2 (2), S. 253–259. DOI: 10.2147/OPHTH.S2842.

Finger, R.P.; Bertram, B.; Wolfram, C.; Holz, F.G. (2012): Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland: Leichter Rückgang der Prävalenz. In: *Dtsch Arztebl Int* 109 (27-28), S. 484–489. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0484.

Finger, R.P.; Fimmers, R.; Holz, F.G.; Scholl, H.P.N. (2011a): Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52 (7), S. 4381–4389. DOI: 10.1167/iovs.10-6987.

Finger, R.P.; Fimmers, R.; Holz, F.G.; Scholl, H.P.N. (2011b): Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. In: *Br J Ophthalmol* 95 (8), S. 1061–1067. DOI: 10.1136/bjo.2010.194712.

Finger, R.P.; Holz, F.G. (2014): Versorgung von Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration in Deutschland. In: *Ophthalmologe* 111 (5), S. 438–442. DOI: 10.1007/s00347-013-2922-y.

Forte, R.; Benayoun, Y.; Adenis, J.P.; Robert, P.-Y.; Bonavolontà, P. (2011): Intravitreal ranibizumab and bevacizumab in combination with full-fluence verteporfin therapy and dexamethasone for exudative age-related macular degeneration. In: *Ophthalmic Res* 45 (3), S. 129–134. DOI: 10.1159/000318877.

Francis, P.J.; Hamon, S.C.; Ott, J.; Weleber, R.G.; Klein, M.L. (2009): Polymorphisms in C2, CFB and C3 are associated with progression to advanced age related macular degeneration associated with visual loss. In: *J Med Genet* 46 (5), S. 300–307. DOI:

10.1136/jmg.2008.062737.

Fraser-Bell, S.; Wu, J.; Klein, R.; Azen, S.P.; Hooper, C.; Foong, A.W.P.; Varma, R. (2008): Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye Study. In: *Am J Ophthalmol* 145 (2), S. 308–316. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.10.007.

Fung, A.E.; Lalwani, G.A.; Rosenfeld, P.J.; Dubovy, S.R.; Michels, S.; Feuer, W.J. et al. (2007): An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. In: *Am J Ophthalmol* 143 (4), S. 566–583. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.01.028.

Gamulescu, M.A.; Schubert, K.; Thormann, S.; Attaran, M.; Dueck, N.; Wiechens, B. et al. (2009): ITAP - 6-Monats-Ergebnisse einer prospektiven und randomisierten Phase-3-Studie zur Evaluation der Kombinationstherapie aus PDT und intravitrealem Triamcinolon bei der exsudativen AMD. In: *Klin Monbl Augenheilkd* 226 (1), S. 60–65. DOI: 10.1055/s-2008-1027729.

Garba, A.O.; Mousa, S.A. (2010): Bevasiranib for the treatment of wet, age-related macular degeneration. In: *Ophthalmol Eye Dis* 2, S. 75–83. DOI: 10.4137/OED.S4878.

Gillies, M.C.; Simpson, J.M.; Luo, W.; Penfold, P.; Hunyor, A.B.L.; Chua, W. et al. (2003): A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. In: *Arch Ophthalmol* 121 (5), S. 667–673. DOI: 10.1001/archophth.121.5.667.

Grehn, F. (2012): *Augenheilkunde*. Mit ... 20 Tabellen. 31., überarb. Aufl. Heidelberg: Springer (Springer-Lehrbuch).

Guthoff, R.; Schrader, W.F. (2004): Longterm results in surgical removal of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. In: *Acta Ophthalmol Scand* 82 (6), S. 686–690. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00338.x.

Haas, A.; Feigl, B.; Weger, M. (2003): Transpupilläre Thermotherapie bei exsudativer altersabhängiger Makuladegeneration. In: *Ophthalmologie* 100 (2), S. 111–114. DOI: 10.1007/s00347-002-0709-7.

Haines, J.L.; Hauser, M.A.; Schmidt, S.; Scott, W.K.; Olson, L.M.; Gallins, P. et al. (2005): Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. In: *Science* 308 (5720), S. 419–421. DOI: 10.1126/science.1110359.

- Health Quality Ontario** (2009): Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. In: *Ont Health Technol Assess Ser* 9 (13), S. 1–22.
- Heier, J.S.; Boyer, D.S.; Ciulla, T.A.; Ferrone, P.J.; Jumper, J.M.; Gentile, R.C. et al.** (2006): Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. In: *Arch Ophthalmol* 124 (11), S. 1532–1542. DOI: 10.1001/archophth.124.11.1532.
- Heier, J.S.; Boyer, D.S.; Nguyen, Q.D.; Marcus, D.; Roth, D.B.; Yancopoulos, G.D. et al.** (2011): The 1-year results of CLEAR-IT 2, a phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap-eye dosed as-needed after 12-week fixed dosing. In: *Ophthalmology* 118 (6), S. 1098–1106. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.03.020.
- Heier, J.S.; Brown, D.M.; Chong, V.; Korobelnik, J.-F.; Kaiser, P.K.; Nguyen, Q.D. et al.** (2012): Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 119 (12), S. 2537–2548. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006.
- Heussen, F.M.A.; Fawzy, N.F.; Joeres, S.; Lux, A.; Maaijwee, K.; Meurs, J.C. et al.** (2008): Autologous translocation of the choroid and RPE in age-related macular degeneration: 1-year follow-up in 30 patients and recommendations for patient selection. In: *Eye (Lond)* 22 (6), S. 799–807. DOI: 10.1038/sj.eye.6702823.
- Ho, L.; Boekhoorn, S.S.; Liana; van Duijn, C.M.; Uitterlinden, A.G.; Hofman, A. et al.** (2008): Cataract surgery and the risk of aging macula disorder: the rotterdam study. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49 (11), S. 4795–4800. DOI: 10.1167/iovs.08-2066.
- Hoerster, R.; Muether, P.S.; Hermann, M.M.; Koch, K.; Kirchhof, B.; Fauser, S.** (2011): Subjective and functional deterioration in recurrences of neovascular AMD are often preceded by morphologic changes in optic coherence tomography. In: *Br J Ophthalmol* 95 (10), S. 1424–1426. DOI: 10.1136/bjo.2010.201129.
- Holz, F.G.** (2011): *Altersabhängige Makuladegeneration. Mit 21 Tabellen. 3. Aufl.* Berlin [u.a.]: Springer.
- Holz, F.G.; Bindewald, A.** (2004): *Altersabhängige Makuladegeneration. Mit 20 Tabellen. 2. Aufl.* Berlin: Springer.
- Holz, F.G.; Tadayoni, R.; Beatty, S.; Berger, A.; Cereda, M.G.; Cortez, R. et al.** (2014): Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-

related macular degeneration. In: *Br J Ophthalmol* (0), S. 1–7. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305327.

Hughes, A.E.; Orr, N.; Esfandiary, H.; Diaz-Torres, M.; Goodship, T.; Chakravarthy, U. (2006): A common CFH haplotype, with deletion of CFHR1 and CFHR3, is associated with lower risk of age-related macular degeneration. In: *Nat Genet* 38 (10), S. 1173–1177. DOI: 10.1038/ng1890.

Jaissle, G.B.; Bartz-Schmidt, K.-U. (2007): Empfehlung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands für die Durchführung von intravitrealen Injektionen (IVI). Stand April 2007. Online verfügbar unter <http://www.cms.augeninfo.de/fileadmin/PDF/0704ivi.pdf>, zuletzt geprüft am 13.03.2015.

Janssen, B.J.C.; Christodoulidou, A.; McCarthy, A.; Lambris, J.D.; Gros, P. (2006): Structure of C3b reveals conformational changes that underlie complement activity. In: *Nature* 444 (7116), S. 213–216. DOI: 10.1038/nature05172.

Jiang, S.; Park, C.; 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. In: *J Clin Pharm Ther* 39 (3), S. 234–239. DOI: 10.1111/jcpt.12146.

Juan, E. de; Loewenstein, A.; Bressler, N.M.; Alexander, J. (1998): Translocation of the Retina for Management of Subfoveal Choroidal Neovascularization II: A Preliminary Report in Humans. In: *Am J Ophthalmol* 125 (5), S. 635–646. DOI: 10.1016/S0002-9394(98)00018-X.

Kaiser, P.K.; Blodi, B.A.; Shapiro, H.; Acharya, N.R. (2007a): Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 114 (10), S. 1868–1875. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.04.030.

Kaiser, P.K.; Boyer, D.S.; Cruess, A.F.; Slakter, J.S.; Pilz, S.; Weisberger, A. (2012): Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month results of the DENALI study. In: *Ophthalmology* 119 (5), S. 1001–1010. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.003.

Kaiser, P.K.; Brown, D.M.; Zhang, K.; Hudson, H.L.; Holz, F.G.; Shapiro, H. et al. (2007b): Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration:

subgroup analysis of first-year ANCHOR results. In: *Am J Ophthalmol* 144 (6), S. 850–857. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.08.012.

Kaiser, P.K.; Symons, R.C.A.; Shah, S.M.; Quinlan, E.J.; Tabandeh, H.; Do, D.V. et al. (2010): RNAi-based treatment for neovascular age-related macular degeneration by Sirna-027. In: *Am J Ophthalmol* 150 (1), S. 33-39.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.02.006.

Kirchhof, B. (2002): Makulatranslokation. In: *Ophthalmologe* 99 (3), S. 143. DOI: 10.1007/s00347-002-0619-8.

Kiss, C.G.; Simader, C.; Michels, S.; Schmidt-Erfurth, U. (2008): Combination of verteporfin photodynamic therapy and ranibizumab: effects on retinal anatomy, choroidal perfusion and visual function in the protect study. In: *Br J Ophthalmol* 92 (12), S. 1620–1627. DOI: 10.1136/bjo.2007.135335.

Klaver, C.C.W.; Kliffen, M.; van Duijn, C.M.; Hofman, A.; Cruts, M.; Grobbee, D.E. et al. (1998): Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. In: *Am J Hum Genet* 63 (1), S. 200–206. DOI: 10.1086/301901.

Klein, B.E.K.; Howard, K.P.; Lee, K.E.; Iyengar, S.K.; Sivakumaran, T.A.; Klein, R. (2012): The relationship of cataract and cataract extraction to age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. In: *Ophthalmology* 119 (8), S. 1628–1633. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.050.

Klein, R.; Klein, B.E.K.; Jensen, S.C. (1997): The Relation of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors to the 5-year Incidence of Age-related Maculopathy. In: *Ophthalmology* 104 (11), S. 1804–1812. DOI: 10.1016/S0161-6420(97)30023-2.

Klein, R.; Klein, B.E.K.; Jensen, S.C.; Cruickshanks, K.J. (1998a): The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. In: *Arch Ophthalmol* 116 (4), S. 506–513. DOI: 10.1001/archophth.116.4.506.

Klein, R.; Klein, B.E.K.; Knudtson, M.D.; Meuer, S.M.; Swift, M.; Gangnon, R.E. (2007): Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. In: *Ophthalmology* 114 (2), S. 253–262. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.10.040.

Klein, R.; Klein, B.E.K.; Moss, S.E. (1998b): Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. In: *Am J Epidemiol* 147 (2), S. 103–110.

Klein, R.; Klein, B.E.K.; Tomany, S.C.; Cruickshanks, K.J. (2003): The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver

Dam Eye Study. In: *Ophthalmology* 110 (6), S. 1273–1280. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00599-2.

Klein, R.; Klein, B.E.K.; Tomany, S.C.; Meuer, S.M.; Huang, G.-H. (2002): Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. In: *Ophthalmology* 109 (10), S. 1767–1779. DOI: 10.1016/S0161-6420(02)01146-6.

Klein, R.J.; Zeiss, C.; Chew, E.Y.; Tsai, J.-Y.; Sackler, R.S.; Haynes, C. et al. (2005): Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. In: *Science* 308 (5720), S. 385–389. DOI: 10.1126/science.1109557.

Kleinman, M.E.; Kaneko, H.; Cho, W.G.; Dridi, S.; Fowler, B.J.; Blandford, A.D. et al. (2012): Short-interfering RNAs induce retinal degeneration via TLR3 and IRF3. In: *Mol Ther* 20 (1), S. 101–108. DOI: 10.1038/mt.2011.212.

Laine, M.; Jarva, H.; Seitsonen, S.; Haapasalo, K.; Lehtinen, M.J.; Lindeman, N. et al. (2007): Y402H Polymorphism of Complement Factor H Affects Binding Affinity to C-Reactive Protein. In: *J Immunol* 178 (6), S. 3831–3836. DOI: 10.4049/jimmunol.178.6.3831.

Lala, C.; Framme, C.; Wolf-Schnurrbusch, U.E.K.; Wolf, S. (2013): Three-year results of visual outcome with disease activity-guided ranibizumab algorithm for the treatment of exudative age-related macular degeneration. In: *Acta Ophthalmol* 91 (6), S. 526–530. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02457.x.

Lalwani, G.A.; Rosenfeld, P.J.; Fung, A.E.; Dubovy, S.R.; Michels, S.; Feuer, W.J. et al. (2009): A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. In: *Am J Ophthalmol* 148 (1), S. 43–58.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.01.024.

Lang, G.K. (2004): *Augenheilkunde. Verstehen - lernen - anwenden ; 50 Tabellen. 3., vollst. überarb. Aufl.* Stuttgart, New York: Thieme.

Lang, G.K. (2014): *Augenheilkunde. 5. überarb. Aufl.* Stuttgart [u.a.]: Thieme.

Larsen, M.; Schmidt-Erfurth, U.; Lanzetta, P.; Wolf, S.; Simader, C.; Tokaji, E. et al. (2012): Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. In: *Ophthalmology* 119 (5), S. 992–1000. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.002.

Lee, J.; Freeman, W.R.; Azen, S.P.; Chung, E.J.; Koh, H.J. (2007a): Prospective, randomized clinical trial of intravitreal triamcinolone treatment of neovascular age-related

macular degeneration: one-year results. In: *Retina* 27 (9), S. 1205–1213. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31815ec367.

Lee, S.-J.; Kim, J.H.; Kim, J.H.; Chung, M.J.; Wen, Q.; Chung, H. et al. (2007b): Human apolipoprotein E2 transgenic mice show lipid accumulation in retinal pigment epithelium and altered expression of VEGF and bFGF in the eyes. In: *J Microbiol Biotechnol* 17 (6), S. 1024–1030.

Maaijwee, K.; Heimann, H.; Missotten, T.; Mulder, P.; Jousen, A.M.; van Meurs, J.C. (2007): Retinal pigment epithelium and choroid translocation in patients with exudative age-related macular degeneration: long-term results. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245 (11), S. 1681–1689. DOI: 10.1007/s00417-007-0607-4.

Maberley, D.A. (2009): Photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. In: *Ophthalmology* 116 (11), S. 2149-57.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.04.032.

Maberley, D.A.; Chew, H.; Ma, P.; Chang, A.; Hollands, H.; Maberley, A. (2005): Comparison of photodynamic therapy and transpupillary thermotherapy for subfoveal choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. In: *Can J Ophthalmol* 40 (3), S. 378–383. DOI: 10.1016/S0008-4182(05)80080-8.

Macular Photocoagulation Study Group (1986a): Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. In: *Arch Ophthalmol* 104 (5), S. 694–701. DOI: 10.1001/archopht.1986.01050170084028.

Macular Photocoagulation Study Group (1986b): Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Macular Photocoagulation Study Group. In: *Arch Ophthalmol* 104 (4), S. 503–512. DOI: 10.1001/archopht.1986.01050160059012.

Macular Photocoagulation Study Group (1991): Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. In: *Arch Ophthalmol* 109 (8), S. 1109–1114.

Macular Photocoagulation Study Group (1993): Five-year follow-up of fellow eyes of patients with age-related macular degeneration and unilateral extrafoveal choroidal neovascularization. In: *Arch Ophthalmol* 111 (9), S. 1189–1199. DOI: 10.1001/archopht.1993.01090090041018.

Mainster, M.A.; Reichel, E. (2000): Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins. In: *Ophthalmic Surg Lasers* 31 (5), S. 359–373.

Maller, J.B.; Fagerness, J.A.; Reynolds, R.C.; Neale, B.M.; Daly, M.J.; Seddon, J.M. (2007): Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. In: *Nat Genet* 39 (10), S. 1200–1201. DOI: 10.1038/ng2131.

Martin, D.F.; Maguire, M.G.; Fine, S.L.; Ying, G.-s.; Jaffe, G.J.; Grunwald, J.E. et al. (2012): Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. In: *Ophthalmology* 119 (7), S. 1388–1398. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053.

Martin, D.F.; Maguire, M.G.; Ying, G.-s.; Grunwald, J.E.; Fine, S.L.; Jaffe, G.J. (2011): Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. In: *N Engl J Med* 364 (20), S. 1897–1908. DOI: 10.1056/NEJMoa1102673.

Montes, T.; Tortajada, A.; Morgan, B.P.; Rodríguez de Córdoba, S.; Harris, C.L. (2009): Functional basis of protection against age-related macular degeneration conferred by a common polymorphism in complement factor B. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 106 (11), S. 4366–4371. DOI: 10.1073/pnas.0812584106.

Mori, K.; Ando, A.; Gehlbach, P.; Nesbitt, D.; Takahashi, K.; Goldstein, D. et al. (2001): Inhibition of choroidal neovascularization by intravenous injection of adenoviral vectors expressing secreted endostatin. In: *Am J Pathol* 159 (1), S. 313–320. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61697-5.

Mukesh, B.N.; Dimitrov, P.N.; Leikin, S.; Wang, J.J.; Mitchell, P.; McCarty, C.A.; Taylor, H.R. (2004): Five-year incidence of age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. In: *Ophthalmology* 111 (6), S. 1176–1182. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.08.042.

Myers, C.E.; Klein, B.E.K.; Gangnon, R.E.; Sivaku, T.A.; Iyengar, S.K.; Klein, R. (2014): Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. In: *Ophthalmology* 121 (10), S. 1949–1955. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.040.

Myint, K.; Armbrrecht, A.M.; Mon, S.; Dhillon, B. (2006): Transpupillary thermotherapy for the treatment of occult CNV in age-related macular degeneration: a prospective randomized controlled pilot study. In: *Acta Ophthalmol Scand* 84 (3), S. 328–332. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2005.00623.x.

- Neuner**, B.; Komm, A.; Wellmann, J.; Dietzel, M.; Pauleikhoff, D.; Walter, J. et al. (2009): Smoking history and the incidence of age-related macular degeneration--results from the Muenster Aging and Retina Study (MARS) cohort and systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. In: *Addict Behav* 34 (11), S. 938–947. DOI: 10.1016/j.addbeh.2009.05.015.
- Newsom**, R.S.B.; McAlister, J.C.; Saeed, M.; McHugh, J.D.A. (2001): Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation. In: *Br J Ophthalmol* 85 (2), S. 173–178. DOI: 10.1136/bjo.85.2.173.
- Nguyen**, Q.D.; Shah, S.M.; Browning, D.J.; Hudson, H.L.; Sonkin, P.; Hariprasad, S.M. et al. (2009): A Phase I Study of Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. In: *Ophthalmology* 116 (11), S. 2141–2148. DOI: 10.1016/j.opthta.2009.04.030.
- Nguyen**, Q.D.; Shah, S.M.; Hafiz, G.; Quinlan, E.J.; Sung, J.; Chu, K. et al. (2006): A Phase I Trial of an IV-Administered Vascular Endothelial Growth Factor Trap for Treatment in Patients with Choroidal Neovascularization due to Age-Related Macular Degeneration // A phase I trial of an IV-administered vascular endothelial growth factor trap for treatment in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 113 (9), S. 1522–1532. DOI: 10.1016/j.opthta.2006.05.055.
- Novartis Pharma** (2008): Lucentis Fachinformation. Stand Dezember 2008. Hg. v. Rote Liste GmbH.
- Odergren**, A.; Algvere, P.V.; Seregard, S.; Kvanta, A. (2008): A prospective randomised study on low-dose transpupillary thermotherapy versus photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. In: *Br J Ophthalmol* 92 (6), S. 757–761. DOI: 10.1136/bjo.2007.133561.
- Oubraham**, H.; Cohen, S.Y.; Samimi, S.; Marotte, D.; Bouzaher, I.; Bonicel, P. et al. (2011): Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. In: *Retina* 31 (1), S. 26–30. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181de5609.
- Park**, C.H.; Duker, J.S.; Mainster, M.A.; Puliafito, C.A.; Reichel, E. (2001): Transpupillary thermotherapy (TTT) of occult choroidal neovascularization: A retrospective, noncomparative case series of fifty-seven eyes. In: *Semin Ophthalmol* 16 (2), S. 66–69. DOI: 10.1076/soph.16.2.66.4208.

Park, K.H.; Fridley, B.L.; Ryu, E.; Tosakulwong, N.; Edwards, A.O. (2009): Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 (7), S. 3386–3393. DOI: 10.1167/iovs.08-3231.

Pauleikhoff, D.; Bertram, B.; Holz, F.G.; Kirchhof, B.; Bartz-Schmidt, U.; Bornfeld, N. et al. (2012): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stand Februar 2012.

Pauleikhoff, D.; Bertram, B.; Holz, F.G.; Kirchhof, B.; Bartz-Schmidt, U.; Bornfeld, N. et al. (2014): Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stand November 2014.

Pedersen, K.B.; Sjølie, A.K.; Møller, F. (2009): Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration in treatment-naive patients. In: *Acta Ophthalmol* 87 (7), S. 714–719. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01346.x.

Regillo, C.D.; Brown, D.M.; Abraham, P.; Yue, H.; Ianchulev, T.; Schneider, S.; Shams, N. (2008): Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. In: *Am J Ophthalmol* 145 (2), S. 239–248. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.10.004.

Reichel, E.; Berrocal, A.M.; Ip, M.; Kroll, A.J.; Desai, V.; Duker, J.S.; Puliafito, C.A. (1999): Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 106 (10), S. 1908–1914. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90400-1.

Reim, M.; Kirchhof, B.; Wolf, S. (2004): Diagnosen am Augenhintergrund. Vom Befund zur Diagnose; mit 23 Tabellen. Stuttgart: Thieme.

Resnikoff, S.; Pascolini, D.; Etya'ale, D.; Kocur, I.; Pararajasegaram, R.; Pokharel, G.P.; Mariotti, S.P. (2004): Global data on visual impairment in the year 2002. In: *Bull World Health Organ* 82 (11), S. 844–851.

Rivera, A.; Fisher, S.A.; Fritsche, L.G.; Keilhauer, C.N.; Lichtner, P.; Meitinger, T.; Weber, B.H.F. (2005): Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease

risk. In: *Hum Mol Genet* 14 (21), S. 3227–3236. DOI: 10.1093/hmg/ddi353.

Rosenfeld, P.J.; Brown, D.M.; Heier, J.S.; Boyer, D.S.; Kaiser, P.K.; Chung, C.Y.; Kim, R.Y. (2006): Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. In: *N Engl J Med* 355 (14), S. 1419–1431. DOI: 10.1056/NEJMoa054481.

Rothenbuehler, S.P.; Waeber, D.; Brinkmann, C.K.; Wolf, S.; Wolf-Schnurrbusch, U.E.K. (2009): Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. In: *Am J Ophthalmol* 147 (5), S. 831–837. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.12.005.

Sachsenweger, M.; Klauß, V. (2003): *Augenheilkunde*. [Online-Ausg.], 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.

SanGiovanni, J.P.; Chew, E.Y.; Clemons, T.E.; **Ferris, Frederick L 3rd**; Gensler, G.R.; Lindblad, A.S. et al. (2007): The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. In: *Arch Ophthalmol* 125 (9), S. 1225–1232. DOI: 10.1001/archopht.125.9.1225.

Schmidt, S.; Hauser, M.A.; Scott, W.K.; Postel, E.A.; Agarwal, A.; Gallins, P. et al. (2006): Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. In: *Am J Hum Genet* 78 (5), S. 852–864. DOI: 10.1086/503822.

Schmidt-Erfurth, U.; Kaiser, P.K.; Korobelnik, J.-F.; Brown, D.M.; Chong, V.; Nguyen, Q.D. et al. (2014): Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. In: *Ophthalmology* 121 (1), S. 193–201. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.011.

Schmidt-Erfurth, U.; Niemeyer, M.; Geitzenauer, W.; Michels, S. (2005): Time Course and Morphology of Vascular Effects Associated with Photodynamic Therapy. *Ophthalmology*. In: *Ophthalmology* 112 (12), S. 2061–2069. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.09.007.

Schmidt-Erfurth, U.; Wolf, S. (2008): Same-day administration of verteporfin and ranibizumab 0.5 mg in patients with choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. In: *Br J Ophthalmol* 92 (12), S. 1628–1635. DOI: 10.1136/bjo.2007.135277.

Schouten, J.S.A.G.; La Heij, E.C.; Webers, C.A.B.; Lundqvist, I.J.; Hendrikse, F. (2009): A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 247 (1), S. 1–11. DOI: 10.1007/s00417-008-0952-y.

Schrader, W.F. (2006): Altersbedingte Makuladegeneration: Sozioökonomische Zeitbombe in der alternden Gesellschaft. In: *Ophthalmologie* 103 (9), S. 742–748. DOI: 10.1007/s00347-006-1418-4.

Schrader, W.F.; Guthoff, R. (2010): Wie sollte eine sinnvolle Verlaufskontrolle bei AMD Patienten aussehen? Vortrag auf der Jahrestagung der bayrischen Augenärzte (BayOG). Vereinigung Bayerischer Augenärzte BayOG. Würzburg, 09.07.2010.

Schrader, W.F.; Guthoff, R.; Foja, C.; Wiedemann, P. (2008): CNV secondary to AMD treated with Beta Radiation Epiretinal Therapy to reduce the number of ranibizumab treatments (CABERNET-Trial). **German Retina Society International Society of Ocular Trauma.** 21st Annual Meeting of the German Retina Society and 8th Symposium of the International Society of Ocular Trauma (ISOT). Würzburg, 19.06.2008. Online verfügbar unter <http://www.egms.de/de/meetings/rg2008/08rg109.shtml>, zuletzt geprüft am 19.01.2013.

Singerman, L. (2009): Combination therapy using the small interfering RNA bevasiranib. In: *Retina* 29 (6 Suppl), S. S49-50. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181ad2341.

Smith, W.; Assink, J.J.M.; Klein, R.; Mitchell, P.; Klaver, C.C.W.; Klein, B.E.K. et al. (2001): Risk factors for age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 108 (4), S. 697–704. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00580-7.

Smith, W.; Mitchell, P.; Leeder, S.R.; Wang, J.J. (1998): Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. In: *Arch Ophthalmol* 116 (5), S. 583–587. DOI: 10.1001/archophth.116.5.583.

Söderberg, A.-C.; Algvare, P.V.; Hengstler, J.C.; Söderberg, P.; Seregard, S.; Kvanta, A. (2012): Combination therapy with low-dose transpupillary thermotherapy and intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a 24-month prospective randomised clinical study. In: *Br J Ophthalmol* 96 (5), S. 714–718. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300721.

Stemmermann, W. (2013): Grauer und Grüner Star, Makuladegeneration. 4., aktualisierte und neu gestaltete Aufl. Stuttgart: Hirzel (Medizin-Wissen).

Subramanian, M.L.; Abedi, G.; Ness, S.; Ahmed, E.; Fenberg, M.; Daly, M.K. et al. (2010): Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. In: *Eye (Lond)* 24 (11), S. 1708–1715. DOI: 10.1038/eye.2010.147.

Sui, G.-Y.; Liu, G.-C.; Liu, G.-Y.; Gao, Y.-Y.; Deng, Y.; Wang, W.-Y. et al. (2013): Is sunlight exposure a risk factor for age-related macular degeneration? A systematic review and meta-analysis. In: *Br J Ophthalmol* 97 (4), S. 389–394. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302281.

Tang, N.-P.; Zhou, B.; Wang, B.; Yu, R.-B. (2009): HTRA1 promoter polymorphism and risk of age-related macular degeneration: a meta-analysis. In: *Ann Epidemiol* 19 (10), S. 740–745. DOI: 10.1016/j.annepidem.2009.03.002.

The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group (2013): Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. In: *JAMA* 309 (19), S. 2005–2015. DOI: 10.1001/jama.2013.4997.

The Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration (RAD) Study Group (1999): A prospective, randomized, double-masked trial on radiation therapy for neovascular age-related macular degeneration (RAD Study). *Radiation Therapy for Age-related Macular Degeneration*. In: *Ophthalmology* 106 (12), S. 2239–2247. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90522-5.

Thornton, J.; Edwards, R.; Mitchell, P.; Harrison, R.A.; Buchan, I.; Kelly, S.P. (2005): Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. In: *Eye (Lond)* 19 (9), S. 935–944. DOI: 10.1038/sj.eye.6701978.

Thumann, G.; Aisenbrey, S.; Schraermeyer, U.; Lafaut, B.A.; Esser, P.; Walter, P.; Bartz-Schmidt, K.-U. (2000): Transplantation of autologous iris pigment epithelium after removal of choroidal neovascular membranes. In: *Arch Ophthalmol* 118 (10), S. 1350–1355. DOI: 10.1001/archopht.118.10.1350.

Trautner, C.; Haastert, B.; Richter, B.; Berger, M.; Giani, G. (2003): Incidence of blindness in southern Germany due to glaucoma and degenerative conditions. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44 (3), S. 1031–1034. DOI: 10.1167/iovs.02-0304.

Treatment of Age-related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group (1999): Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: One-year results of 2 randomized clinical trials—tap report 1. In: *Arch Ophthalmol* 117 (10), S. 1329–1345. DOI: 10.1001/archopht.117.10.1329.

van Leeuwen, R.; Klaver, C.C.W.; Vingerling, J.R.; Hofman, A.; de Jong, P.T. (2003): The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam

study. In: Arch Ophthalmol 121 (4), S. 519–526. DOI: 10.1001/archopht.121.4.519.

VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group; Chakravarthy, U.; Adamis, A.P.; Cunningham, E.T.; Goldbaum, M.; Guyer, D.R. et al. (2006): Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trials of Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. In: Ophthalmology 113 (9), S. 1508–1521. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.02.064.

Verteporfin in photodynamic therapy study group (2001): Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. In: Am J Ophthalmol 131 (5), S. 541–560. DOI: 10.1016/S0002-9394(01)00967-9.

Vingerling, J.R.; Dielemans, I.; Bots, M.L.; Hofman, A.; Grobbee, D.E.; de Jong, P.T. (1995): Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. In: Am J Epidemiol 142 (4), S. 404–409.

Walter, P. (2002): Chirurgische Verfahren zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration. In: Ophthalmologie 99 (3), S. 150–155. DOI: 10.1007/s00347-002-0604-2.

Wang, J.J.; Klein, R.; Smith, W.; Klein, B.E.K.; Tomany, S.; Mitchell, P. (2003): Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. In: Ophthalmology 110 (10), S. 1960–1967. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00816-9.

Wang, J.J.; Rochtchina, E.; Lee, A.J.; Chia, E.-M.; Smith, W.; Cumming, R.G.; Mitchell, P. (2007): Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: the blue Mountains Eye Study. In: Ophthalmology 114 (1), S. 92–98. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.07.017.

Weber, P.A.; Wirostko, B.M.; Xu, X.; Goss, T.F.; Zlateva, G. (2010): Newly diagnosed exudative age-related macular degeneration treated with pegaptanib sodium monotherapy in US community-based practices: medical chart review study. In: BMC Ophthalmol 10, S. 2. DOI: 10.1186/1471-2415-10-2.

Weiß, C. (2005): Basiswissen Medizinische Statistik. 3. überarbeitete Aufl. Berlin [u.a.]: Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Wolfram, C.; Pfeiffer, N. (2012): Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen

Versorgung in Deutschland. Hg. v. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft.

Yamamoto, S.; Du, J.; Gouras, P.; Kjeldbye, H. (1993): Retinal pigment epithelial transplants and retinal function in RCS rats. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 (11), S. 3068–3075.

Yang, Z.; Camp, N.J.; Sun, H.; Tong, Z.; Gibbs, D.; Cameron, D.J. et al. (2006): A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. In: *Science* 314 (5801), S. 992–993. DOI: 10.1126/science.1133811.

Yuzawa, M.; Fujita, K.; Wittrup-Jensen, K.U.; Norenberg, C.; Zeitz, O.; Adachi, K. et al. (2015): Improvement in vision-related function with intravitreal aflibercept: data from phase 3 studies in wet age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 122 (3), S. 571–578. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.09.024.

Ziemssen, F.; Eter, N.; Fauser, S.; Bopp, S.; Radermacher, M.; Hasanbasic, Z. et al. (2015): Retrospective investigation of anti-VEGF treatment reality and effectiveness in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) in Germany: treatment reality of ranibizumab for neovascular AMD in Germany. In: *Ophthalmologe* 112 (3), S. 246–254. DOI: 10.1007/s00347-014-3217-7.

Ziemssen, F.; Gelissen, F. (2009): Makulatranslokation – eine Therapie der neovaskulären Makuladegeneration im Zeitalter der Anti-VEGF-Therapie? In: *Klin Monbl Augenheilkd* 226 (01), S. 31–37. DOI: 10.1055/s-2008-1027763.

Ziemssen, F.; Spital, G.; Liakopoulos, S.; Schmitz-Valckenberg, S.; Wiedon, A.; Holz, F.G. (2014): OCEAN Studie: Aktuelle Daten zum Versorgungsalltag von Patienten mit neovaskulärer AMD (P1). Hg. v. German Medical Science GMS Publishing House, Düsseldorf. Nürnberg (27. Internationaler Kongress der Deutschen Ophthalmochirurgen). Online verfügbar unter <http://www.egms.de/static/en/meetings/doc2014/14doc144.shtml>, zuletzt geprüft am 13.03.2015.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	12
Abbildung 2	12
Abbildung 3	13
Abbildung 4	31
Abbildung 5	31
Tabelle 1	33
Abbildung 6	36
Abbildung 7	38
Abbildung 8	39
Tabelle 2	40
Tabelle 3	40
Tabelle 4	43
Tabelle 5	43
Abbildung 9	44
Abbildung 10	45
Tabelle 6	46
Tabelle 7	47
Tabelle 8	48
Abbildung 11	49
Tabelle 9	50
Tabelle 10	52
Tabelle 11	53

Danksagung

Ich bedanke mich beim Direktor der Augen- und Poliklinik Herrn Professor Dr. Grehn für die Möglichkeit, an seiner Klinik meine Dissertation anfertigen zu dürfen und sie bei Herrn Professor Dr. Hillenkamp fertigzustellen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Schrader für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ebenfalls Professor Hillenkamp für die Übernahme des Referates. Ganz herzlichen Dank an Professor Gelbrich für die Übernahme des Koreferates und die wirklich hervorragende Hilfestellung und abschließende Betreuung. Vielen Dank auch an Frau Malsch von der Statistischen Beratung.

Danke an die Mitarbeiter des Uniklinikums Würzburgs, vor allem der Augenklinik, der Frauenklinik, des ZOM/ZIM und des IOT.

Schließlich möchte ich mich noch ganz herzlich bei meiner Familie, Xaver und allen Freunden und Bekannten bedanken, die mich in dieser Zeit unterstützt haben.