

Aus der Augenklinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Siegfried Priglinger

**LANGZEITERGEBNISSE DER INTRAVITREALEN THERAPIE
DER NEOVASKULÄREN ALTERSBEDINGTEN
MAKULADEGENERATION**
Real-life Daten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Viktoria Deiters

aus Ahlen

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Ricarda G. Schumann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Kirsten Eibl-Lindner, FEBO
Prof. Dr. Christos Haritoglou

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Denise Vogt

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einführung und Zielsetzung	7
2 Hintergrund	9
2.1 Die Netzhaut	9
2.1.1 Aufbau	9
2.1.2 Gefäßversorgung	11
2.2 Grundlagen der altersbedingten Makuladegeneration	12
2.2.1 Epidemiologie	12
2.2.2 Pathogenese	13
2.3 Klassifikation	19
2.4 Diagnostik	21
2.4.1 Symptome	22
2.4.2 Amsler-Gitter	22
2.4.3 Funduskopie	23
2.4.4 Angiographie	24
2.4.5 Optische Kohärenztomographie	26
2.4.6 Autofluoreszenz	27
2.5 Therapie	27
2.5.1 Photodynamische Therapie mit Verteporfin	28
2.5.2 Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors	28
2.5.3 Komplement-Inhibitoren	33
3 Patienten und Methoden	34
3.1 Patientenkollektiv	34
3.2 Datenerhebung	34
3.2.1 Aufgenommene Variablen	34
3.2.2 Bestkorrigierte Sehschärfe	35
3.2.3 Aufnahmen der optischen Kohärenztomographie	36
3.3 Statistische Auswertung	37
3.3.1 Gruppeneinteilung	38
3.3.2 Kaplan-Meier-Kurve	39
4 Ergebnisse	40
4.1 Daten zum Patientenkollektiv vor Therapiebeginn	40
4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung	40
4.1.2 Linsenstatus	40
4.2 Auswertung der Anti-VEGF-Therapie im Beobachtungszeitraum	41
4.2.1 Beobachtungszeitraum	41
4.2.2 Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen und Terminen	41
4.2.3 Anti-VEGF-Inhibitoren und Umstellung auf andere Wirkstoffe	43
4.2.4 Therapieschema	45
4.2.5 Therapie am Ende des Beobachtungszeitraums	45
4.3 Auswertung des funktionellen Verlaufs	45
4.3.1 Visus vor Therapiebeginn und allgemeiner Verlauf	45
4.3.2 Visusverlauf in Abhängigkeit vom Visus bei Therapiebeginn	49

4.3.3	Vergleich des Visusverlaufs von Partneraugen	50
4.3.4	Visusverlauf in Abhängigkeit vom Anti-VEGF-Wirkstoff bei Therapiebeginn	52
4.3.5	Visusverlauf bei Patienten mit und ohne Wirkstoff-Umstellung im Verlauf	54
4.3.6	Visusverlauf in Abhängigkeit von der Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen	55
4.4	Auswertung des morphologischen Verlaufs	56
4.4.1	Befunde bei Therapiebeginn	56
4.4.2	Befunde am Ende des Beobachtungszeitraum	59
4.4.3	Zentrale Netzhautdicke im Verlauf	62
5	Diskussion	64
5.1	Funktioneller Verlauf	64
5.1.1	Visusverlauf in Abhängigkeit vom Visus bei Therapiebeginn	66
5.1.2	Visusverlauf von Partneraugen	67
5.1.3	Einfluss der unterschiedlichen Anti-VEGF-Wirkstoffe	68
5.1.4	Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen	69
5.2	Morphologischer Verlauf	71
5.3	Stärken und Schwächen	73
6	Zusammenfassung	74
7	Anhang	76
7.1	Abbildungsverzeichnis	76
7.2	Tabellenverzeichnis	78
7.3	Literaturverzeichnis	79
7.4	Publikationsliste	90
7.5	Affidavit	91
7.6	Danksagung	92

Abkürzungsverzeichnis

AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
Ang-2	Angiopoietin-2
PRN	Pro re nata
BlamD	Basale laminäre Ablagerungen
BlindD	Basale lineare Ablagerungen
CNV	Choroidale Neovaskularisation
cORA	Komplette Atrophie der äußeren Netzhaut (engl.: complete outer retinal atrophy)
cRORA	Komplette Atrophie des RPEs und der äußeren Netzhaut (engl.: complete RPE and outer retinal atrophy)
CRT	Zentrale Retinadicke (engl. central retinal thickness)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl.: European Medicines Agency)
Fab	Antigen-bindendes Fragment (engl.: fragment antigen binding)
FLA	Fluoreszenzangiographie
GA	Geografische Atrophie
HF	Hyperreflektive Foci
HWZ	Halbwertszeit
ICGA	Indozyaningrün-Angiographie
iORA	Inkomplette Atrophie der äußeren Netzhaut (engl.: incomplete outer retinal atrophy)
IRF	Intraretinale Flüssigkeit
iRORA	Inkomplette Atrophie des RPEs und der äußeren Netzhaut (engl.: incomplete RPE and outer retinal atrophy)
IVOM	Intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen
MAC	Membranangriffskomplex (engl.: membrane attack complex)
MNV	Makuläre Neovaskularisation
nAMD	Neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCT-A	Optische Kohärenztomographie Angiographie
ORT	Äußere Retinatubuli (engl.: outer retinal tubuli)
PDT	Photodynamische Therapie

PED	Pigmentepithelabhebung (engl.: pigment epithel detachment)
RAP	Retinal angiomatöse Proliferation
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (engl.: randomized controlled trial)
RF	Retinale Flüssigkeit
RPE	Retinales Pigmentepithel
scFv	Humanisiertes, einzelkettiges Antikörperfragment (engl.: single chain variable fragment)
SD-OCT	Spektrale optische Kohärenztomographie
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl.: single nucleotid polymorphism)
SRF	Subretinale Flüssigkeit
SRHM	Subretinales hyperreflektives Material
T&E	Treat and extend
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (engl.: vascular endothelial growth factor)
VEGFR	Rezeptor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors

1 Einführung und Zielsetzung

Die altersbedingte Makuladegeneration ist eine multifaktorielle Erkrankung, bei der degenerative Prozesse im Bereich der Makula zu einem schweren Verlust der zentralen Sehschärfe bis hin zur Erblindung führen. Als Endstadien unterscheidet man die geographische Atrophie von der neovaskulären AMD (nAMD), bei der es zu Leckagen aus Gefäßneubildungen, sogenannten choroidalen Neovaskularisationen (CNV), kommt (T. Y. Wong et al., 2008). Im Gegensatz zur geographischen Atrophie gibt es zur Behandlung der nAMD seit Einführung einer Therapie mit Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Anti-VEGF) im Jahr 2006 eine wirksame Behandlung. Die Therapie erfolgt mittels intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM).

Vor Zulassung der Anti-VEGF-Therapie verursachte die AMD im Jahr 2006 mit 40,7% den größten Anteil an Neuerblindungen in Deutschland (Finger, Bertram, Wolfram, & Holz, 2012). In Dänemark konnte durch eine Analyse des Mitgliedschaftsregisters des dänischen Blindenverbandes gezeigt werden, dass sich dieser Anteil durch die Anti-VEGF-Therapie in den darauffolgenden Jahren um 50% reduzieren ließ (Bloch, Larsen, & Munch, 2012).

Obwohl das relative Erblindungsrisiko durch die besseren therapeutischen Möglichkeiten in den letzten Jahren zurück gegangen ist, werden in Zukunft durch den demografischen Wandel der Gesellschaft deutlich mehr Menschen an altersbedingten Augenerkrankungen, wie der AMD, leiden (Wolfram et al., 2019). In Europa ist für das Jahr 2050 mit einem Anstieg der von AMD betroffenen Menschen von 67 Millionen (im Jahr 2015) auf 77 Millionen zu rechnen (Li et al., 2019). Weltweit schätzt die Weltgesundheitsorganisation die Anzahl der an AMD erkrankten Menschen bereits auf 196 Millionen (World Health Organization, 2019). Diese Zahlen zeigen den großen Stellenwert der Therapie mit VEGF-Inhibitoren für die nAMD.

Als erste Wirkstoffe wurden Pegaptanib (Macugen®) im Januar 2006 und Ranibizumab (Lucentis®) im Januar 2007 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen (European Medicines Agency, 2018). Zuvor wurde bereits der Anti-VEGF-Wirkstoff Bevacizumab (Avastin®) in Einzelfällen im Off-Label-Use verwendet.

Die MARINA Studiengruppe konnte in einer randomisierten kontrollierten Interventionsstudie (RCT) zeigen, dass Patienten, die über 2 Jahre monatlich intravitreal Ranibizumab injiziert bekamen, einen signifikant besseren Visus von 20 bis 21 ETDRS-Buchstaben im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Scheininjektionen aufwiesen (Rosenfeld et al., 2006). Sowohl weitere RCTs

als auch Studien zu Real-life-Verläufen konnten diese Ergebnisse bestätigen. Damit hat sich die Anti-VEGF-Therapie zur wichtigsten Therapieform der nAMD entwickelt.

Allerdings gibt es bis heute nur wenige Studien, die Langzeitverläufe der Anti-VEGF-Therapie über mehr als 5 Jahre beschreiben.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, den funktionellen Verlauf über mindestens 5 Jahre von mit Anti-VEGF behandelten Patienten mit nAMD darzustellen und mit den Daten der RCTs, sowie mit anderen verfügbaren Langzeitstudien zu vergleichen. Es sollen mögliche Unterschiede im Visusverlauf zwischen verschiedenen klinischen Gruppen untersucht und mit den morphologischen Merkmalen der Patienten in Bezug gesetzt werden. Durch den Vergleich der Gruppen sollen wichtige Behandlungsaspekte, wie die Injektionshäufigkeit, eine Umstellung auf andere Wirkstoffe im Verlauf der Behandlung und das Therapieschema besser beurteilt werden. Zudem wird versucht mögliche prognostische Faktoren zu identifizieren, um die Erfolgsaussichten zu Beginn der Therapie abschätzen zu können.

2 Hintergrund

Die Grundlage für das Verständnis der Wirksamkeit der Therapie mit Anti-VEGF bildet die Pathophysiologie der AMD gemeinsam mit den anatomischen und physiologischen Besonderheiten der Netzhaut (Retina).

2.1 Die Netzhaut

2.1.1 Aufbau

Die Retina bildet zusammen mit dem Sehnerv den sensorischen Abschnitt des Auges.

In **Abbildung 1** ist ein funduskopischer Normalbefund des hinteren Augenabschnitts dargestellt. Die ungefähr 3 mm große Makula (lat. Macula lutea = gelber Fleck) liegt 15° temporal von der nasal gelegenen Sehnervpapille. In ihr findet sich die gefäßfreie Fovea centralis mit der im Zentrum gelegenen Foveola centralis. Im Bereich der Foveola sind die inneren Retinaschichten nach lateral verlagert, wodurch die sich dort befindenden einzeln innervierten Zapfen direkt belichtet werden. Durch diese anatomischen Besonderheiten ist dies der Ort des schärfsten Sehens (Lang & Lang, 2019).



Abbildung 1 Hinterer Pol des Augenhintergrundes mit Makula und Papille
(aus dem Archiv der Augenklinik)

Die Retina besteht aus dem innen liegenden Stratum nervosum und dem außen anliegenden Stratum pigmentosum, das dem retinalen Pigmentepithel (Garweg, Zirpel, Gerhardt, & Pfister) entspricht (Frotscher, Kahle, & Schmitz, 2018). Die einzelnen Schichten des Stratum nervosum sind in **Abbildung 2** dargestellt.

Das RPE ist maßgeblich an der Erhaltung der Photorezeptoren beteiligt. Es besteht aus einem einschichtigen postmitotischen Epithel mit apikal gelegenen Mikrovilli, die in die Photorezeptorschicht reichen (Boulton & Dayhaw-Barker, 2001).

Das RPE ist unter anderem für die Phagozytose des abgeschilferten Materials der Photorezeptor-Außensegmente aus der darüber liegenden Photorezeptorschicht zuständig, bildet durch Zonulae occludentes zwischen den Epithelzellen die äußere Blut-Retina-Schranke und ist an der Regeneration des Sehfärbstoffs beteiligt. Es sitzt der aus einem elastischen Fasernetz bestehenden Bruchmembran auf, welche die Diffusion zwischen der Choriokapillaris und dem RPE reguliert und als Barriere dient (Frotscher et al., 2018).

Zu den Schichten der Bruchmembran werden oft die Basalmembranen des RPEs und der Choriokapillaris als innere und äußere Begrenzung gezählt. Dazwischen liegen eine innere Kollagenfaserschicht, eine Schicht aus elastischen Fasern und die äußere Kollagenfaserschicht (Booij, Baas, Beisekeeva, Gorgels, & Bergen, 2010).

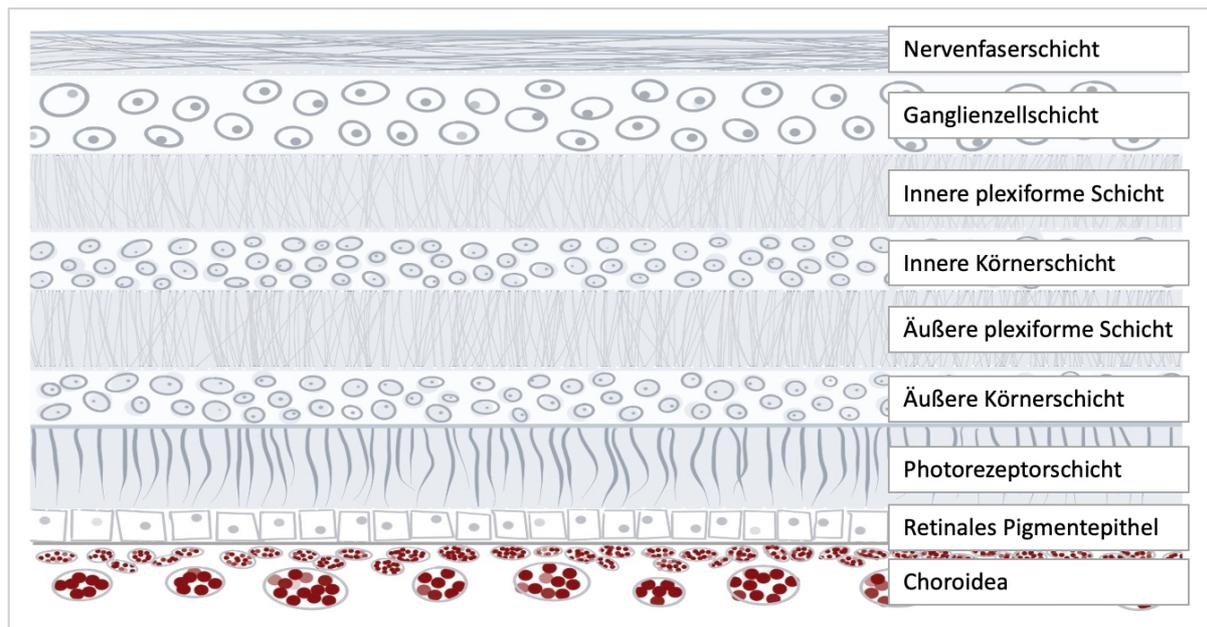


Abbildung 2 Schematische Darstellung der einzelnen Retinaschichten mit darunterliegendem retinalem Pigmentepithel und Choroidea (eigene Abbildung)

2.1.2 Gefäßversorgung

Die Netzhaut wird auf zwei unterschiedliche Arten mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Die inneren Schichten, einschließlich der inneren Körnerschicht, werden durch die A. centralis retinae, die aus der A. ophthalmica entspringt, versorgt (Lang & Lang, 2019). In den Aufnahmen der Angiographie mit optischer Kohärenztomographie (OCT-A) in **Abbildung 3** ist dargestellt, wie sich innerhalb der Netzhaut ein oberflächlicher (links) von einem tiefen Gefäßplexus (mittig) unterscheiden lässt.

Die Äste der A. centralis retinae bilden in der Nervenfaserschicht, bis hin zur inneren plexiformen Schicht, das oberflächliche feine Kapillarnetz, das sich in der OCT-A mit einem starken Signal darstellt. Das tiefe Kapillarnetz, welches durch vertikale Anastomosen aus dem oberflächlichen System versorgt wird, ist sehr dicht verzweigt und erstreckt sich von der inneren bis zur äußeren plexiformen Schicht (Carl Zeiss Meditec). Im Bereich der parafovealen Zone verschmelzen die Gefäßsysteme zu einem und dringen nicht weiter in die avaskuläre Fovea centralis vor (Campbell et al., 2017). Dieser gefäßfreie Bereich ist in der linken und mittleren Aufnahme von **Abbildung 3** als signalfrei erkennbar.

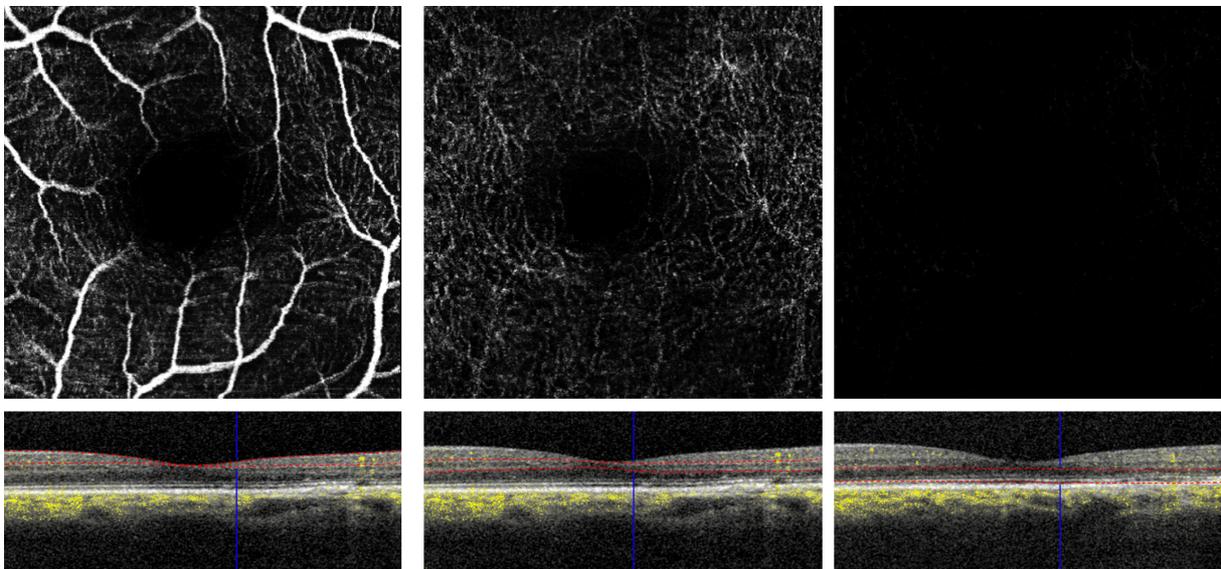


Abbildung 3 Segmentierung von optischer Kohärenztomographie Angiographie (OCT-A) Aufnahmen – Neurosensorische Netzhaut mit oberflächlichem (links) und tiefem (mittig) Gefäßplexus sowie avaskulärer Schicht (links) (aus dem Archiv der Augenklinik)

Die unter dem tiefen Gefäßplexus liegende Photorezeptorschicht und das RPE sind ebenfalls avaskulär und werden nicht durch dieses System versorgt (**Abbildung 3**, rechts). Ihre Versorgung erfolgt durch Diffusion aus der Aderhaut (Choroidea), deren Gefäßsystem in

Abbildung 4 dargestellt ist. Die Choroidea besteht aus einer Schicht mit kleinen fenestrierten Kapillaren, der Choriokapillaris und der daran grenzenden Lamina vasculosa (Grehn, 2019). Die größeren Gefäße in der Lamina vasculosa entspringen aus den Arteriae ciliares posteriores breves. Die innere Grenze der Choroidea bildet die Bruchmembran (Lang & Lang, 2019).

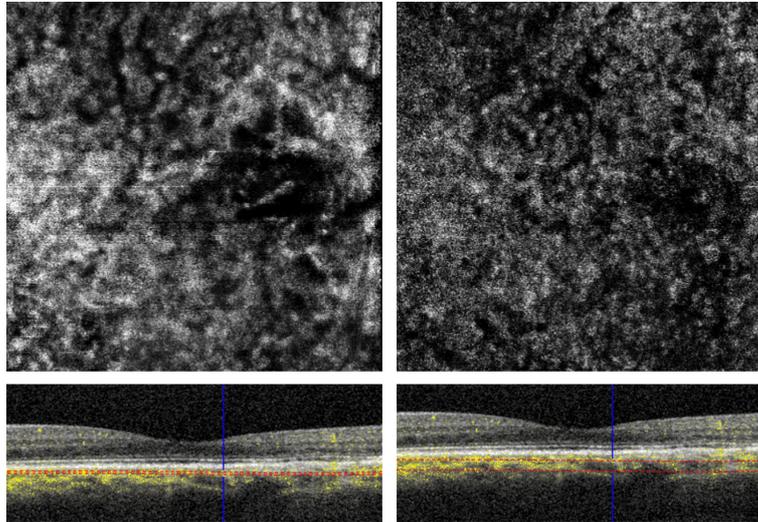


Abbildung 4 Segmentierung von optischer Kohärenztomographie Angiographie (OCT-A) Aufnahmen - Choriokapillaris (links) und Choroidea (rechts) (aus dem Archiv der Augenklinik)

2.2 Grundlagen der altersbedingten Makuladegeneration

2.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der AMD ist vor allem für frühe Stadien durch die unterschiedliche Anwendung der Klassifikationssysteme in den epidemiologischen Studien nur schwer abschätzbar und je nach System sehr variabel (Brandl et al., 2016). In einer Metaanalyse von Li et al. im Jahr 2019 wird in Deutschland von einer Prävalenz der frühen und intermediären AMD von 22,9% bei den 65- bis 75-Jährigen und von 34,2% bei den über 75-Jährigen ausgegangen (Li et al., 2019).

Die späten Stadien, gekennzeichnet durch geographische Atrophie oder choroidale Neovaskularisationen, sind immer noch eine der Hauptursachen für Erblindung in den Industriestaaten. Die Prävalenz in Deutschland beträgt bei über 75-Jährigen 6,7%. Männer und Frauen sind jeweils gleich häufig betroffen (Li et al., 2019).

2.2.2 Pathogenese

Die Entstehung einer AMD ist multifaktoriell. Neben der starken Altersabhängigkeit spielen auch genetische Faktoren und Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle (Mitchell, Liew, Gopinath, & Wong, 2018).

Es werden eine Reihe genetischer Varianten mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer AMD in Verbindung gebracht. Im Rahmen großer Assoziationsanalysen wurden mittlerweile über 65 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) mit unterschiedlich starkem Einfluss auf die AMD identifiziert (de Breuk et al., 2021). Als erstes Hochrisiko-SNP in Assoziation mit einer AMD wurde eine Variante im Komplementfaktor-H-Gen entdeckt. Klein et al. beschreiben bei homozygoten Trägern des Allels ein um den Faktor 7,4 erhöhtes Risiko an einer AMD zu erkranken (R. J. Klein et al., 2005). Weitere wichtige Varianten befinden sich in Genen für ARMS2 (Age-related maculopathy susceptibility protein 2) (Fritsche et al., 2008), HtrA1 (High temperature requirement Serine Peptidase 1) (Dewan et al., 2006) und für die Komplementfaktoren 1, 3 und 9 (Seddon et al., 2013).

Der Fortschritt in der genetischen Analyse deutet immer mehr darauf hin, dass die Risikoallele für die Entwicklung einer frühen AMD nicht vollkommen identisch mit denen für das Fortschreiten zu einer späten AMD sind. In allen Stadien scheinen jedoch Allele, die für Proteine des alternativen Komplementweges kodieren eine wichtige Rolle zu spielen (Armento, Ueffing, & Clark, 2021).

Neben den genetischen Faktoren wurden in zahlreichen Studien unterschiedliche modifizierbare Einflussfaktoren im Zusammenhang mit der Entstehung einer AMD untersucht. Für die meisten Kriterien, wie zum Beispiel Sonnenexposition, Alkoholkonsum oder kardiovaskuläre Faktoren ergaben sich sehr heterogene Ergebnisse, ohne eindeutige Hinweise auf ein erhöhtes Risiko (Smith et al., 2001). Als wichtigster, belegter, modifizierbarer Risikofaktor zählt das Rauchen. Es zeigte sich in verschiedenen Studien eine Assoziation der Tabakexposition mit allen Formen der AMD (Smith et al., 2001). Die Risikoerhöhung ist von der Anzahl an gerauchten Zigaretten abhängig (Clemons, Milton, Klein, Seddon, & Ferris, 2005). Auf molekularer Ebene wird unter anderem der durch das Rauchen hervorgerufene oxidative Stress und die Aktivierung des Komplementsystems für das erhöhte Risiko ursächlich gemacht (Woodell & Rohrer, 2014). Auf die Rolle des Komplementsystems wird später im Kapitel „Komplementsystem“ näher eingegangen.

Letztlich unterliegen die zur AMD-Entstehung beitragenden Veränderungen innerhalb der Netzhaut einer komplexen Pathophysiologie, die noch nicht vollständig geklärt ist. Es kommt zu Dysregulationen in den metabolisch voneinander abhängigen Strukturen der Photorezeptoren, des RPEs, der Bruchmembran und der Choroidea. Daran sind die im folgenden beschriebenen Vorgänge in unterschiedlichem Ausmaß, je nach Stadium beteiligt. In den frühen Stadien ist es oft schwierig eine genaue Grenze zwischen physiologischen Alterungserscheinungen und beginnender AMD zu ziehen.

RETINALES PIGMENTEPITHEL UND BRUCHMEMBRAN

Eine grundlegende Rolle in der Entstehung der AMD spielen Alterungsprozesse, welche die Funktion des RPEs und der Bruchmembran einschränken. Dadurch kommt es zu einem Zerfall der Photorezeptoren. Aufgrund der höheren Stoffwechselaktivität im Vergleich zur Peripherie finden diese Alterungsprozesse vermehrt in der Makula statt (Hussain, Starita, Hodgetts, & Marshall, 2010).

Auswertungen von Autofluoreszenz Aufnahmen sprechen dafür, dass es mit zunehmendem Alter und vermehrt bei Patienten mit AMD innerhalb der RPE-Zellen zur Akkumulation von Lipofuszin kommt (Cozzi et al., 2021; Kellner, Kellner, & Weinitz, 2010). Es wird vermutet, dass Lipofuszin das saure intralysosomale Milieu beeinflusst, wodurch die Regeneration der Außensegmente der Photorezeptorzellen gestört wird und es zur Anhäufung von nicht abgebautem Material kommt (Holz et al., 1999).

Die regenerative Funktion des RPEs wird wahrscheinlich zusätzlich durch eine altersabhängige Schädigung der Mitochondrien herabgesetzt (Feher et al., 2006). Diese Beobachtung wurde zunehmend in Individuen mit bestimmten genetischen Risikovarianten für eine AMD gemacht (Ferrington et al., 2016). Die gestörte lysosomale Funktion führt zu verschiedenen Arten von Ablagerungen unter anderem innerhalb der Bruchmembran, die unabhängig von den direkten Alterungsprozessen dieser auftreten (Peters, Reinthal, Blitgen-Heinecke, Bartz-Schmidt, & Schraermeyer, 2006).

Diese Ablagerungen treten typischerweise an charakteristischen Orten zwischen dem RPE und der Bruchmembran auf, wie **Abbildung 5** zeigt. Es werden zwei Arten von basalen Ablagerungen unterschieden: basale laminäre (BlamD) und basale lineare (BlinD) Ablagerungen. Die BlamD entstehen zwischen den Plasmamembranen der RPE-Zellen und dessen Basalmembran. Sie bestehen aus granulärem Material. Zu den BlinD kommt es

hingegen zwischen der Basalmembran des RPEs und der inneren Kollagenfaserschicht der Bruchmembran (Sarks, Cherepanoff, Killingsworth, & Sarks, 2007). Durch fokale Ansammlungen und Erhebungen von BlinD entstehen sogenannte weiche Drusen, die ein hohes Risiko für die Entstehung einer nAMD haben.

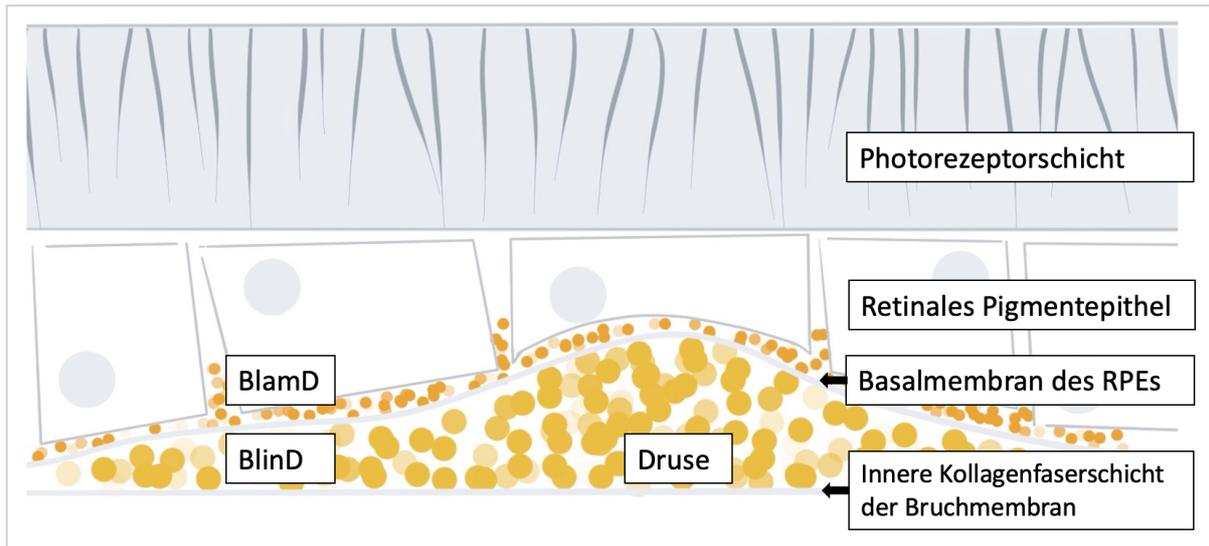


Abbildung 5 Schematische Darstellung von basalen Ablagerungen innerhalb der Retina (BlamD = basale laminäre Ablagerungen, BlinD = basale lineare Ablagerungen, RPE = retinales Pigmentepithel; eigene Abbildung)

Diese Veränderungen führen zu einer zunehmenden Verdickung der Bruchmembran, wodurch diese ihre Elastizität verliert und nur noch eingeschränkt die Diffusion von Stoffen zwischen der Choriokapillaris und dem RPE regulieren kann.

Von den basalen Ablagerungen werden subretinale drusenoiden Ablagerungen unterschieden, die sich oberhalb des RPEs befinden und als Pseudodrusen erscheinen (Spaide et al., 2019).

Durch diese Ablagerungen wird ein Teufelskreislauf in Gang gesetzt. Die zunehmende Akkumulation von nicht abgebautem Material führt wiederum zu einer weiteren Funktionseinschränkung der verschiedenen Schichten. Es wird angenommen, dass dieser Mechanismus zu der Bildung von klinisch sichtbaren Drusen führt (Armento et al., 2021).

KOMPLEMENTSYSTEM

Das Komplementsystem ist als Bestandteil des angeborenen Immunsystems unter anderem für die Opsonierung und Lyse von Mikroorganismen, die Aktivierung von Entzündungszellen und die Entfernung abgestorbener Zellen zuständig. Die Aktivierung des Komplementsystems kann über vier verschiedene Wege erfolgen: den klassischen, den alternativen, den Lectin-

und den intrinsischen Aktivierungsweg. Nach Aktivierung münden alle Wege in einer gemeinsamen Endstrecke: dem „Membrane attack complex“ (MAC), der durch Porenbildung in der Zellmembran eine Lyse induziert (Anderson et al., 2010).

Wie schon durch die beschriebenen Risikoallele angedeutet, spielt eine Dysregulation des Komplementsystems bei der Entstehung und dem Fortschreiten einer AMD wahrscheinlich eine zentrale Rolle.

Da trotz zahlreicher Untersuchungen die genaue Beteiligung der einzelnen Aktivierungswege nicht vollständig geklärt ist, bietet sich beispielsweise C3 als Bestandteil der gemeinsamen Endstrecke als ein mögliches Therapieziel an. Auf erste medikamentöse Erfolge wird im Kapitel „Therapie“ eingegangen.

CHOROIDEA

Wie bereits im Kapitel zur Gefäßversorgung erwähnt, sind die äußeren Netzhautschichten und das RPE von der Choroidea als einziges, versorgendes Gefäßsystem abhängig. Durch zunehmende Anzahl und Größe von Drusen kommt es zu einer verlangsamten Füllung und einem abnehmenden Volumen der Choroidea, was auf das Vorhandensein einer Ischämie in diesem Bereich hindeutet (Berenberg et al., 2012). Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass das Auftreten von Drusen mit einem Verlust von Endothelzellen der Choriokapillaris einhergeht (Mullins, Johnson, Faidley, Skeie, & Huang, 2011).

MAKULÄRE ATROPHIE

Bei einer fortgeschrittenen AMD kann es durch die bereits beschriebenen Prozesse zu einem zunehmenden Zellverlust innerhalb der Makula kommen. Das Auftreten solcher atrophen Läsionen wird im Zusammenhang mit einer AMD als makuläre oder geographische Atrophie bezeichnet und ist charakterisiert als Verlust der retinalen Photorezeptoren, des RPEs und der Choriokapillaris (Holz, Strauss, Schmitz-Valckenberg, & van Lookeren Campagne, 2014).

Es kommt typischerweise zunächst zu Atrophien im perifovealen Bereich. Im Verlauf können diese verschmelzen und sich bis zur Fovea ausdehnen (Fleckenstein et al., 2018).

NEOVASKULARISATIONEN

Neben einer geographischen Atrophie können in späten Stadien Neovaskularisationen auftreten.

Zentrale Ursache der Ausbildung von Neovaskularisationen ist die hypoxieabhängige Expression des Zytokins „Vascular endothelial growth factor“ (VEGF) (Kliffen, Sharma, Mooy, Kerkvliet, & de Jong, 1997). Eine Vielzahl der bereits beschriebenen Mechanismen begünstigt die Unterversorgung der Netzhaut mit Sauerstoff. Dazu gehören die abnehmende Gefäßdichte der Choriokapillaris, die Dickenzunahme der Bruchmembran mit reduzierter Permeabilität und die Akkumulation von Abbauprodukten beispielsweise in Form von Drusen. Neben VEGF sind weitere Zytokine in der Entstehung von Neovaskularisationen von Bedeutung (Frank, Amin, Elliott, Puklin, & Abrams, 1996).

Die neugebildeten, abnormalen Gefäße entspringen unter anderem der Chorioidea und wachsen in die Retina ein, weshalb sie als choroidale Neovaskularisation (CNV) bezeichnet werden (Tien Y. Wong et al., 2008). Die begleitende Vermehrung von Fibroblasten, Myofibroblasten und Makrophagen kann zu fibrotischem Gewebe führen (Spaide et al., 2019). Wenn die CNV, wie in **Abbildung 6** schematisch dargestellt, unterhalb des Pigmentepithels lokalisiert ist wird von einer „Typ 1 CNV“ oder „okkulten CNV“ gesprochen. Die Namensgebung ist auf die Lokalisation in der Fluoreszenzangiographie zurückzuführen (Pauleikhoff, 2005).

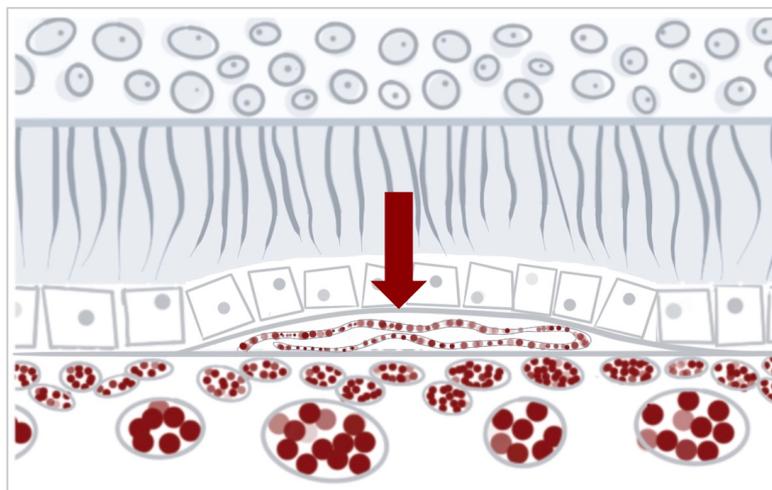


Abbildung 6 Schematische Darstellung einer Typ 1 choroidalen Neovaskularisation (eigene Abbildung, Vorlage von Spaide et al., 2019)

Durchbricht die CNV das RPE und wächst, wie in **Abbildung 7** dargestellt, in den subretinalen Raum ein wird diese als „Typ 2 CNV“ oder „klassische CNV“ definiert (Hermans, Lommatzsch, Bomfeld, & Pauleikhoff, 2003).

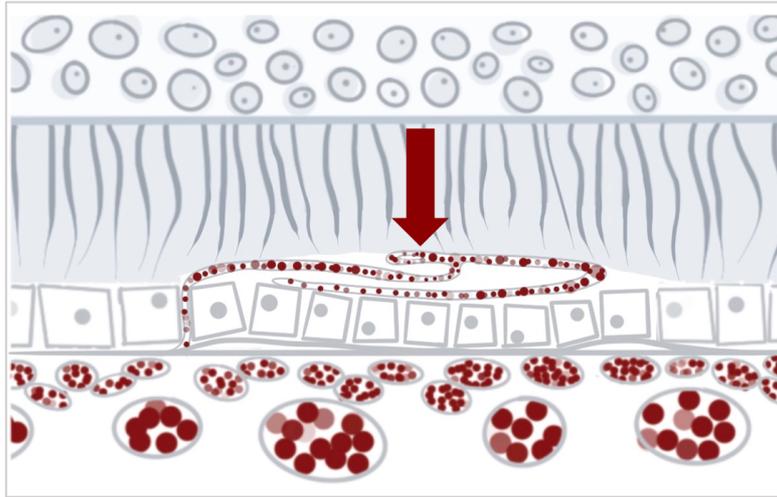


Abbildung 7 Schematische Darstellung einer Typ 2 choroidalen Neovaskularisation
(eigene Abbildung, Vorlage von Spaide et al., 2019)

Durch die CNV kann es zu serösen Abhebungen des RPEs sowie zu Exsudation und Blutungen kommen. Die Exsudationen können sich als Leakage, sub- und intraretinale Flüssigkeit (SRF und IRF), Lipidexsudationen und als subretinales hyperreflektives Material (SRHM) präsentieren (Spaide, 2019 #16). Es können jedoch auch Neovaskularisationen ohne Exsudation vorkommen. Diese werden in der Literatur als „quiescent CNV“ oder „ruhende CNV“ bezeichnet. Sie werden durch die Weiterentwicklungen im Bereich der Bildgebung mittlerweile deutlich häufiger diagnostiziert und weisen ein hohes Risiko für eine Exsudation auf (F. Coscas et al., 2019; Solecki et al., 2021).

Auch von dem die inneren Netzhautschichten versorgenden Gefäßsystem können Neovaskularisationen ausgehen. Diese entwickeln sich typischerweise aus dem tiefen Kapillarplexus und werden als „Typ 3 CNV“ oder „retinale angiomatöse Proliferation (RAP)“ klassifiziert. Diese Gefäße können bis in den subretinalen Raum proliferieren, das RPE durchbrechen und retinal-choroidale Anastomosen bilden (Yannuzzi et al., 2012). Da diese Gefäße, anders als der Terminus „CNV“ beschreibt, nicht von der Chorioidea ausgehen, wird in der neueren Literatur die Verwendung des Begriffes „makuläre Neovaskularisationen (MNV)“ für alle Typen der Neovaskularisationen bei einer AMD vorgeschlagen (Spaide et al., 2019). Da sich der Begriff „MNV“ noch nicht einheitlich durchgesetzt hat, wird in dieser Arbeit weiterhin von „CNV“ gesprochen.

2.3 Klassifikation

Es existieren zahlreiche Klassifikationssysteme zur Stadieneinteilung der AMD. Weitgehende Einigkeit besteht darin, die AMD in frühe und späte Stadien einzuteilen, wobei die weitere Unterteilung der frühen Stadien die Grundlage einer Risikoeinschätzung zur Entstehung später Formen ist. Schon die ersten, sich durchsetzenden Klassifikationen haben neben anderen variableren Faktoren vor allem das Vorhandensein und die Größe von Drusen und Pigmentepithelverschiebungen mit Hypo- oder Hyperpigmentierungen im Bereich der Makula zur Einteilung der frühen Stadien angewandt. Einigkeit herrschte auch größtenteils bei der Unterteilung der späten Stadien in eine trockene (geographische Atrophie) und eine neovaskuläre Form (Bird et al., 1995; Davis et al., 2005; R. Klein et al., 1991).

Eine aktuell vielfach angewandte klinische Klassifikation wurde 2013 in einem Konsensus-Komitee erarbeitet (Ferris et al., 2013). Die Einteilung basiert auf Fundusläsionen innerhalb eines Abstandes von zwei Papillendurchmessern zur Fovea an mindestens einem Auge bei über 55-Jährigen und erlaubt eine Risikoabschätzung für die Entwicklung einer späten AMD. Die nachfolgende Tabelle bietet einen Überblick über die aktuell gültige Klassifikation der AMD:

Klassifikation der AMD	Definition
Keine offensichtlichen altersbedingten Veränderungen	keine Drusen und keine AMD Pigmentveränderungen
Normale altersbedingte Veränderungen	nur kleine Drusen $\leq 63\mu\text{m}$ und keine AMD Pigmentveränderungen
Frühe AMD	mittelgroße Drusen $> 63\mu\text{m}$ und $\leq 125\mu\text{m}$ und keine AMD Pigmentveränderungen
Intermediäre AMD	große Drusen $> 125\mu\text{m}$ und/oder AMD Pigmentveränderungen
Späte AMD	neovaskuläre AMD und/oder geographische Atrophie

Tabelle 1 Klinische Klassifikation der AMD (modifiziert nach Ferris et al., 2013)

Das 5-Jahres-Risiko für die Entstehung einer späten AMD in Abhängigkeit von der Größe einer Druse und dem Vorhandensein von Pigmentveränderungen in einem oder beiden Augen wurde anhand der AREDS Kohorte berechnet. Demnach entwickeln beispielsweise bei großen Drusen in einem Auge 3,9% der Patienten eine späte AMD-Form. Bei gleichzeitigem Vorliegen von Pigmentveränderungen in beiden Augen sind es hingegen bereits 25,6% sind (Davis et al., 2005).

Durch den großen Fortschritt im Bereich der bildgebenden Diagnostik kommt es zu einer immer genaueren Beschreibung der einzelnen Stadien. Auf den Stellenwert und die Vorteile der einzelnen Bildgebungen wird später genauer eingegangen.

Basierend auf der optischen Kohärenztomografie (OCT) wurden dementsprechend im „Classification of Atrophy Report 3“ aus dem Jahr 2018 durch Sadda et. al folgende Definitionen für die Atrophie in Assoziation zur AMD festgelegt (Sadda, Guymer, et al., 2018):

- *Incomplete RPE and outer retinal atrophy (iRORA)*: diskontinuierliche Hypertransmission, unterbrochenes oder irreguläres RPE, Degeneration der Photorezeptorschicht (= Verlust der Interdigitationszone, der ellipsoiden Zone und der äußeren Begrenzungsmembran sowie Ausdünnung der äußeren Körnerschicht) (siehe **Abbildung 8**)

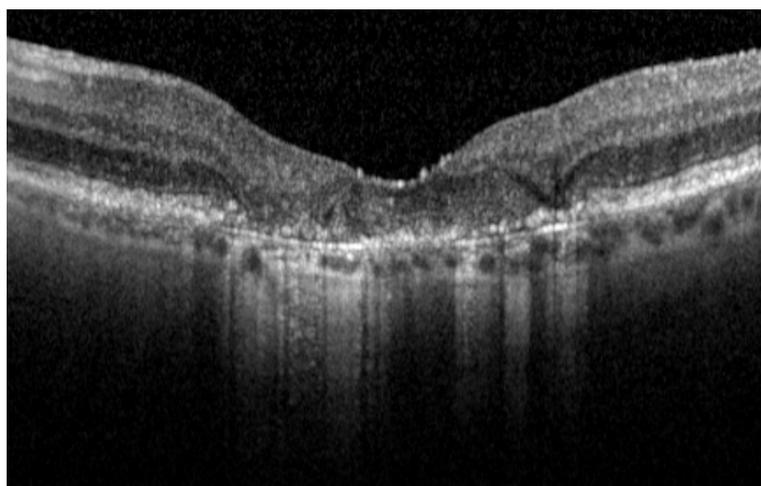


Abbildung 8 Optische Kohärenztomografie (OCT) Aufnahme einer iRORA
(iRORA = incomplete RPE and outer retinal atrophy; aus dem Archiv der Augenklinik)

- *Complete RPE and outer retinal atrophy (cRORA)*: Hypertransmission von mindestens 250 μm (siehe **Abbildung 9**), RPE-Schädigung von mindestens 250 μm und darüber liegende Degeneration der Photorezeptorschicht, kein Hinweis auf einen RPE-Riss

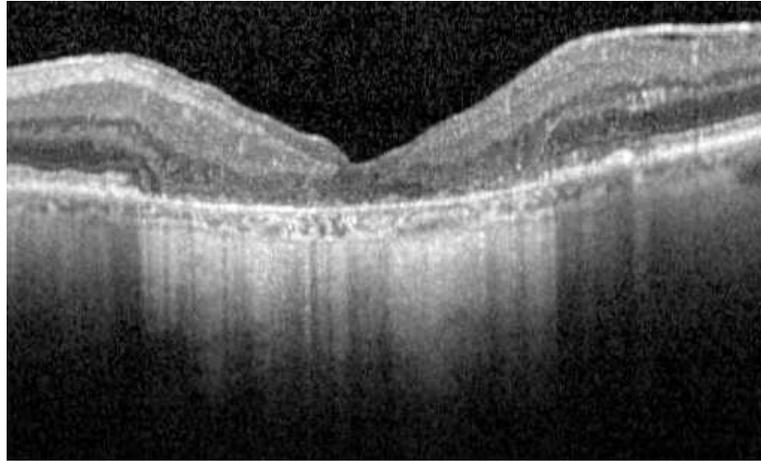


Abbildung 9 Optische Kohärenztomographie (OCT) Aufnahme einer cRORA (cRORA = complete RPE and outer retinal atrophy; aus dem Archiv der Augenklinik)

Da es bei dem Vorhandensein von subretinalem drusenoiden Material, sogenannten Pseudodrusen, auch zur alleinigen Atrophie der äußeren Netzhautschichten ohne RPE-Atrophie kommen kann wurden die Begriffe „incomplete outer retinal atrophy“ (iORA) und „complete outer retinal atrophy“ (cORA) eingeführt. Eine Atrophie des RPEs geht hingegen immer auch mit einer Degeneration der äußeren Netzhautschichten einher.

Der Begriff „geographische Atrophie (GA)“ wurde durch das Konsensus-Komitee als eine Unterform der cRORA bei fehlender CNV nochmals spezifischer definiert. Der Überbegriff cRORA kann hingegen sowohl bei einer gleichzeitig nachgewiesenen CNV, als auch bei fehlender CNV verwendet werden. Als Überbegriff ohne weitere Spezifizierung wird im Folgenden „makuläre Atrophie“ verwendet.

2.4 Diagnostik

Bei der Diagnosestellung, sowie bei Therapieentscheidungen spielen sowohl klinische Befunde wie beispielsweise die subjektiven Symptome der Patienten, als auch verschiedene bildgebende Verfahren eine wichtige Rolle. Im Folgenden wird auf die wichtigsten diagnostischen Mittel eingegangen.

2.4.1 Symptome

Die frühen Anzeichen einer AMD gehen typischerweise ohne subjektive Funktionsminderung einher. Erste Symptome, die viele Patienten wahrnehmen sind unscharfes Sehen, Schwierigkeiten beim Lesen bei schwacher Beleuchtung und eine schlechte Hell-/Dunkeladaptation (Schultz, Braunack-Mayer, Schwartz, & Gaspar, 2021).

Kommt es zu einer Störung der normalen Struktur der Netzhautschichten mit Verdrängung der Photorezeptoren, kann es zur Wahrnehmung von sogenannten Metamorphopsien kommen (Nowomiejska et al., 2013). Metamorphopsien bezeichnen Verzerrtsehen und sind definiert als Abweichungen von vertikalen oder horizontalen Linien, was unter anderem zur Einschränkung der Lesefähigkeit und der Wahrnehmung von Gesichtern führt (Midena & Vujosevic, 2015). Dieses Symptom tritt deutlich häufiger, allerdings nicht ausschließlich bei Patienten mit nAMD auf und ist wahrscheinlich auf eine Verlagerung der Photorezeptoren durch das Auftreten von CNVs und sub- oder intraretinaler Flüssigkeit zurückzuführen (Hanumunthadu et al., 2021). Das zentrale Sehen ist bei Patienten mit nAMD je nach Aktivität der Erkrankung sehr variabel und kann sich beispielsweise durch das Auftreten von Makulablutungen rapide verschlechtern (Scupola, Coscas, Soubrane, & Balestrazzi, 1999). Im Gegensatz dazu kommt es bei trockener AMD mehrheitlich zu einer langsamen Verschlechterung der Sehschärfe. Bei Beteiligung der Fovea ist jedoch auch eine deutliche Abnahme der Sehschärfe zu beobachten (Sunnness et al., 1999).

Nicht zu vernachlässigen sind außerdem durch die Visusminderung entstehende psychosoziale Symptome, wie Depressionen oder ein fahruntauglichkeits bedingter Aktivitätsverlust der Patienten. Dies mündet oftmals in einer deutlichen Minderung der Lebensqualität (Rovner & Casten, 2002).

2.4.2 Amsler-Gitter

Das Amsler-Gitter wurde 1947 von Marc Amsler als erstes, diagnostisches Tool für die Detektion von Metamorphopsien entwickelt. Das Gitter besteht aus einem 10x10 cm großen Quadrat mit horizontalen und vertikalen Linien in einem Abstand von 0,5 cm. Zentral ist ein Fixierungspunkt markiert. In der originalen Version sind weiße Linien auf schwarzem Hintergrund abgebildet (siehe **Abbildung 10**). Bei der Präsentation in einem Abstand von 28 bis 30 cm wird ein Gesichtsfeld von 20° getestet (Amsler, 1953). Das Amsler-Gitter gibt den

Patienten dadurch eine Möglichkeit, Verschlechterungen durch Selbsttestung frühzeitig zu entdecken.

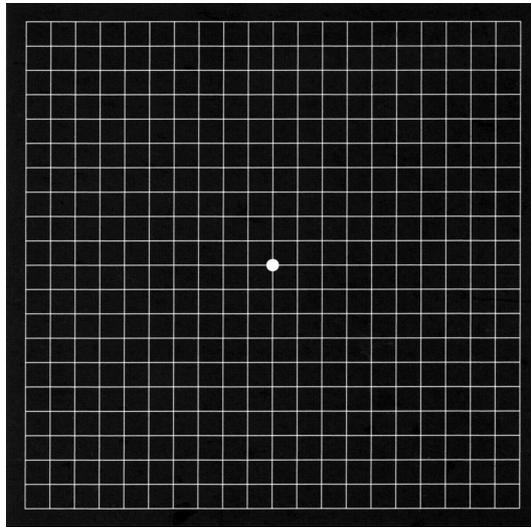


Abbildung 10 Darstellung eines Amsler-Gitters (aus dem Archiv der Augenklinik)

2.4.3 Funduskopie

Wie bereits eingangs beschrieben, stützt sich die Klassifikation der AMD auf klinische, funduskopisch erkennbare Veränderungen. In den Früh- bzw. Intermediärphasen sind dies Drusen und Pigmentveränderungen, wie in **Abbildung 11** dargestellt.

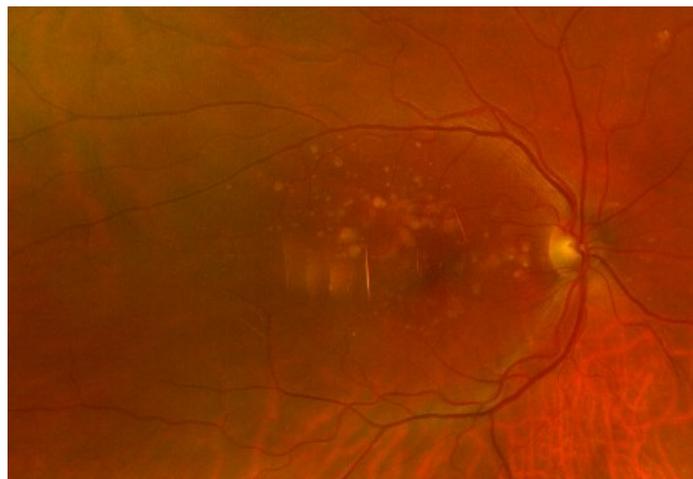


Abbildung 11 Fundusaufnahme eines rechten Auges mit Darstellung einer intermediären altersbedingten Makuladegeneration mit Drusen und Pigmentveränderungen (aus dem Archiv der Augenklinik)

Die folgenden zwei Abbildungen zeigen Fundusaufnahmen von späten Formen der AMD. In **Abbildung 12** ist eine ausgeprägte zentrale geografischen Atrophie dargestellt. Die **Abbildung 13** zeigt eine frische Blutung mit subretinaler Vernarbung bei nAMD. Bei der nAMD sind klinisch häufig auch eine Verdickung der Makula durch ausgeprägte retinale Flüssigkeit oder Pigmentepithelabhebungen erkennbar.

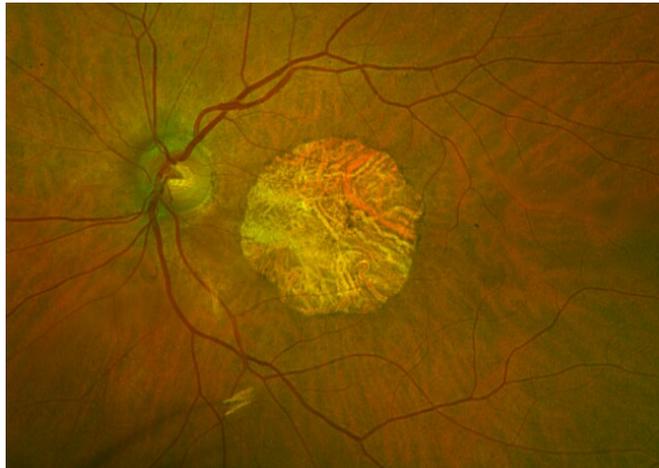


Abbildung 12 Fundusaufnahme eines linken Auges mit ausgeprägter zentraler makulärer Atrophie (aus dem Archiv der Augenklinik)



Abbildung 13 Fundusaufnahme eines linken Auges mit frischer Makulablutung unter Aussparung der zentralen Pigmentepithelabhebung (aus dem Archiv der Augenklinik)

2.4.4 Angiographie

Die Angiographie spielt eine entscheidende Rolle in der Darstellung und genaueren Differenzierung von CNVs. In der Ophthalmologie finden die Fluoreszein- (FLA) und Indozyaningrün-Angiographie (ICGA) Anwendung, bei denen eine intravenöse Gabe eines

Farbstoffs notwendig ist. Als neueres, nicht-invasives Verfahren ist mittlerweile auch die OCT-Angiographie (OCT-A) weit verbreitet.

Bei Vorhandensein einer CNV kommt es in der Farbstoff-Angiographie mit Fluoreszein und Indozyaningrün typischerweise zu einer Farbstoffleckage, die mittels einzelner Bildaufnahmen über ein bestimmtes Zeitfenster dokumentiert und beurteilt wird.

Die Klassifikation der CNV in der FLA geht auf die Zeit der Therapie mittels Laserkoagulation und photodynamischer Therapie (PDT) zurück. Angiographische Zeichen einer Typ 1 CNV, die unterhalb des RPE liegt, sind diffuse, unscharf begrenzte Hyperfluoreszenzen und in der Spätphase Leckagen aus unbestimmten Quellen. Bei der über dem RPE liegende Typ 2 CNV kommt es in der Frühphase zu einer gut abgrenzbaren Hyperfluoreszenz mit fortschreitender Leckage (Barbazetto et al., 2003).

Die ICGA ist der FLA in der Darstellung des choroidalen Kreislaufes überlegen. Zum einen penetriert die bei der ICGA verwendete Wellenlänge des Lichts besser durch das Melanin des RPEs. Zum anderen weist der Farbstoff Indozyaningrün eine höhere Bindung an Serumproteine wie Albumin auf. Dies führt zu einem geringeren Austritt aus den Fensterungen der Choriokapillaris. Dadurch wird vor allem die Detektion von Sub-RPE-Komponenten einer CNV erleichtert (Sulzbacher et al., 2011).

Die OCT-A ermöglicht die Darstellung der retinalen und zum Teil auch der choroidalen Gefäße ohne die Injektion eines Farbstoffs. Die Signalstärken der einzelnen Pixel mehrerer kurz aufeinanderfolgender OCT B-Scans werden verglichen, sodass aus Signalunterschieden auf einen Blutfluss rückgeschlossen werden kann (Fingler, Readhead, Schwartz, & Fraser, 2008). Die dadurch interpretierten Gefäße können durch eine dreidimensionale Darstellung den verschiedenen Schichten der Netzhaut zugeordnet werden (Schwartz et al., 2014). Dies ermöglicht wie in der FLA eine Unterscheidung zwischen den einzelnen CNV-Subtypen (Arrigo et al., 2020). Obwohl aktuelle Studien eine hohe Übereinstimmung bei Therapieentscheidungen auf Grundlage von OCT-A Befunden im Vergleich zur konventionellen FLA zeigen, wird aktuell die FLA weiterhin als Goldstandard zur initialen Darstellung der CNV mit Leckage angesehen (G. J. Coscas, Lupidi, Coscas, Cagini, & Souied, 2015). In der gültigen Stellungnahme und Leitlinie der Deutschen ophthalmologischen Gesellschaft e.V. zur AMD gilt eine FLA als obligatorisch und sollte zur Indikationsstellung und Therapieempfehlung mit Anti-VEGF durchgeführt werden ("[Statement of the German Ophthalmological Society (DOG), the Retinological Society (RG) and the Professional

Association of German Ophthalmologists (BVA) on anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration : Status February 2020], " 2020).

2.4.5 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Mikrostruktur eines Gewebes im Querschnitt. Dabei wird Infrarotlicht mit einer geringen Kohärenz durch die Probe und durch eine Referenzstrecke gelenkt, um das reflektierte Licht mittels Interferometers zu messen. Durch die entstehenden Echozeitverzögerungen und die Menge des reflektierten Lichts lässt sich ein zweidimensionales Bild modulieren, das die optische Rückstreuung des Gewebes darstellt (Drexler et al., 2001).

Die OCT ermöglicht eine nicht-invasive, schnelle und detaillierte Darstellung AMD bedingter Veränderungen, wie zum Beispiel Drusen, sub- und intraretinaler Flüssigkeit oder auch Atrophien der einzelnen Netzhautschichten. Durch diese Eigenschaften eignet sich die OCT bestens als Verlaufsuntersuchung für weitere Therapieentscheidungen ("[Statement of the German Ophthalmological Society (DOG), the Retinological Society (RG) and the Professional Association of German Ophthalmologists (BVA) on anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration : Status February 2020], " 2020). Auf die einzelnen OCT-Kriterien im Rahmen einer AMD wird im Kapitel „Methoden“ näher eingegangen. In **Abbildung 14** ist ein OCT einer physiologischen Retina mit den einzelnen Netzhautschichten dargestellt.

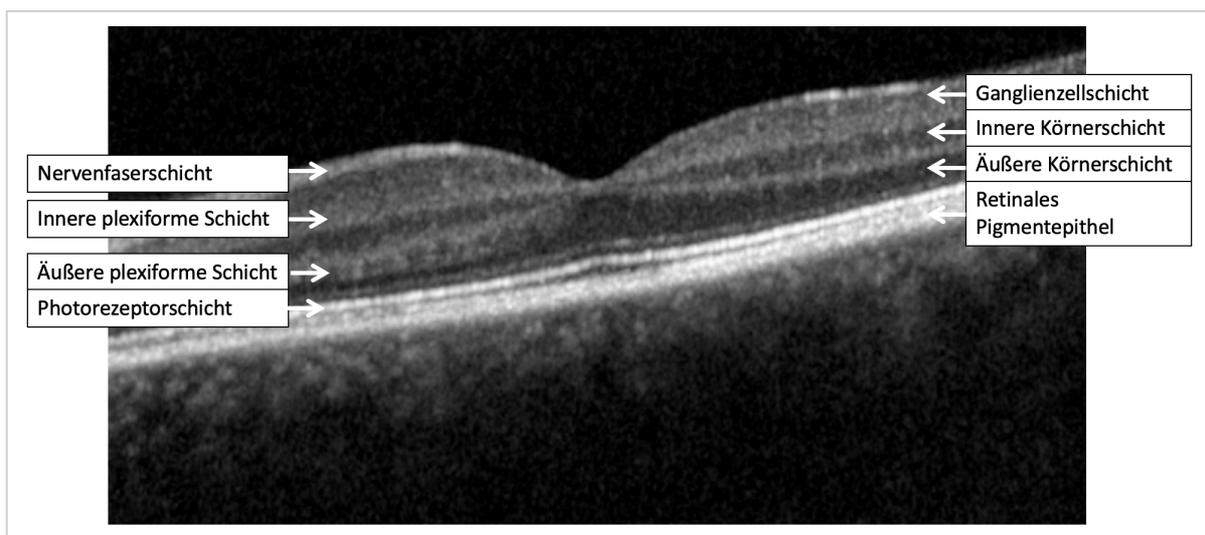


Abbildung 14 Optische Kohärenztomographie (OCT) Aufnahme der Makula mit Zuordnung der einzelnen Retinaschichten - Normalbefund (aus dem Archiv der Augenklinik, modifiziert)

2.4.6 Autofluoreszenz

Die Autofluoreszenz hat sich besonders bei der Detektion, Ausmessung und dem Monitoring der makulären Atrophie als praktische Methode etabliert. Bei dieser Bildgebung wird sich die Fluoreszenz-Eigenschaft von Lipofuszin zu nutzen gemacht. Das in den Zellen des RPEs enthaltene Lipofuszin strahlt Licht einer spezifischen Wellenlänge ab (Delori et al., 1995). Das dadurch zurückgeworfene Licht kann wiederum mit einem speziellen Filter und einer Kamera aufgezeichnet werden. Atrophe Netzhautbereiche erscheinen in der Fundus Autofluoreszenz, wie in **Abbildung 15** dargestellt, durch den Untergang von RPE-Zellen und der damit einhergehenden Abwesenheit von Lipofuszin als hyporeflektive Läsionen (von Rückmann, Fitzke, & Bird, 1995).

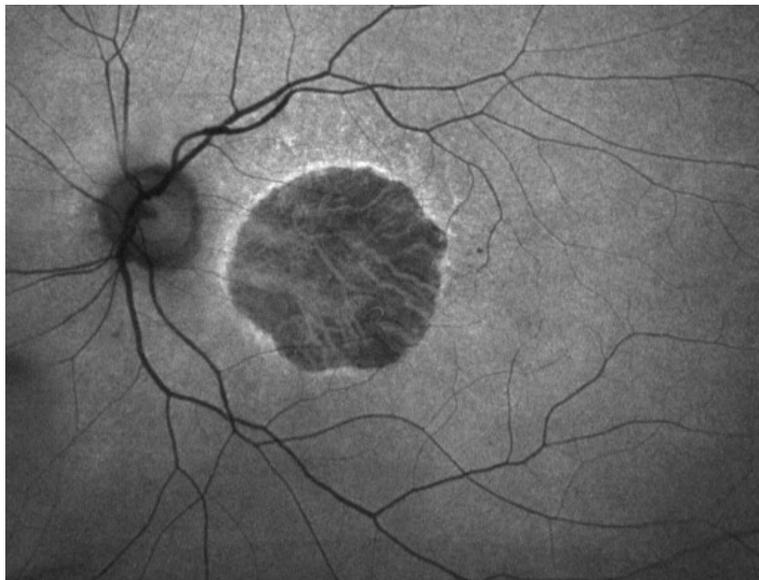


Abbildung 15 Autofluoreszenz Aufnahme einer zentralen makulären Atrophie mit charakteristischer Hypofluoreszenz (aus dem Archiv der Augenklinik)

2.5 Therapie

Im Folgenden wird auf die Therapie der AMD eingegangen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Anti-VEGF-Therapie der nAMD, die aktuell den etablierten Therapiestandard darstellt und im Rahmen dieser Arbeit genauer untersucht wurde.

In **Abbildung 16** sind die wichtigsten medikamentösen Therapien der nAMD, sowie die verschiedenen Therapieschemata in ihrer zeitlichen Abfolge dargestellt.

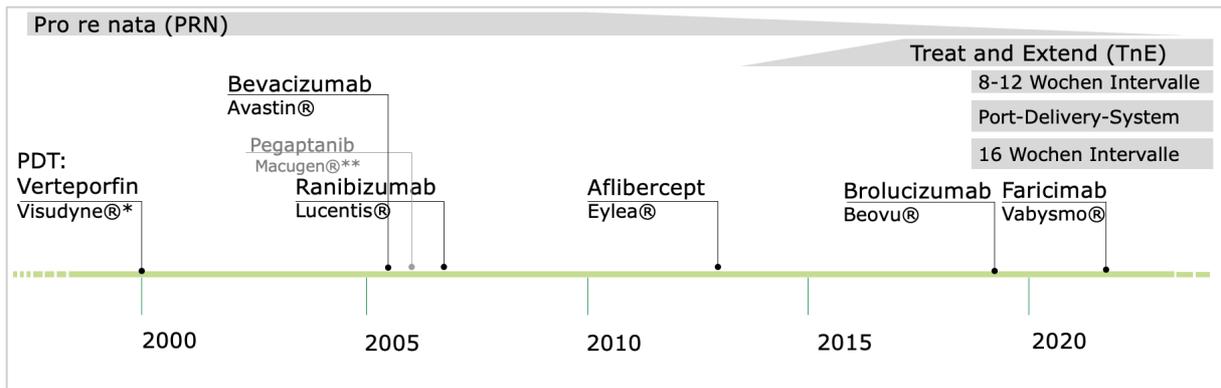


Abbildung 16 Therapien und Therapieschemata in zeitlicher Abfolge (PDT = photodynamische Therapie, *nicht mehr verwendet, **nicht mehr zugelassen; eigene Darstellung)

2.5.1 Photodynamische Therapie mit Verteporfin

Im Jahr 2000 wurde Verteporfin als erste medikamentöse Therapieform der nAMD mit vorwiegend klassischen subfovealen CNVs auf Grundlage von RCTs durch die EMA zugelassen (Bressler, 2001). Die Wirkweise beruht auf der Anreicherung von Verteporfin in schnell proliferierenden Endothelzellen von CNVs und der Aktivierung des Verteporfins durch Lichtbestrahlung im Rahmen der photodynamischen Therapie (PDT). Die Entstehung von hochreaktivem Sauerstoff führt dann wiederum zur Schädigung der pathologischen Gefäßneubildungen (Schmidt-Erfurth & Hasan, 2000).

Da sich nach der Zulassung der ersten Anti-VEGF-Inhibitoren für die nAMD ein signifikanter Vorteil gegenüber der Therapie mittels PDT zeigte (Brown et al., 2009), wird diese heutzutage für die Indikation der nAMD nicht mehr angewandt.

2.5.2 Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors

Seit sich die Inhibition der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren durch Antikörper als wirksamer therapeutischer Angriffsort für die Behandlung einer nAMD erwiesen hat, werden stetig neue Wirkstoffe entwickelt und eingesetzt. Als zugelassene Wirkstoffe in der Therapie der nAMD stehen aktuell Ranibizumab (Lucentis®), Aflibercept (Eylea®), Brolucizumab (Beovu®) und der kürzlich neu zugelassenen Antikörper Faricimab (Vabysmo®) zur Verfügung. Ohne Zulassung (Off-Label-Use) wird zudem Bevacizumab (Avastin®) verwendet. Auf das in Europa nicht mehr zugelassene Pegaptanib (Macugen®) wird im Folgenden nicht mehr eingegangen.

2.5.2.1 Wirkstoffe und Wirkmechanismus

Die verschiedenen Wirkstoffe unterscheiden sich sowohl in ihrem Aufbau als auch in ihren Angriffspunkten und damit auch in ihrer Halbwertszeit (HWZ) (siehe **Abbildung 17**). Dies ist vor allem im Hinblick auf die Injektionsfrequenz von wichtiger klinischer Bedeutung.

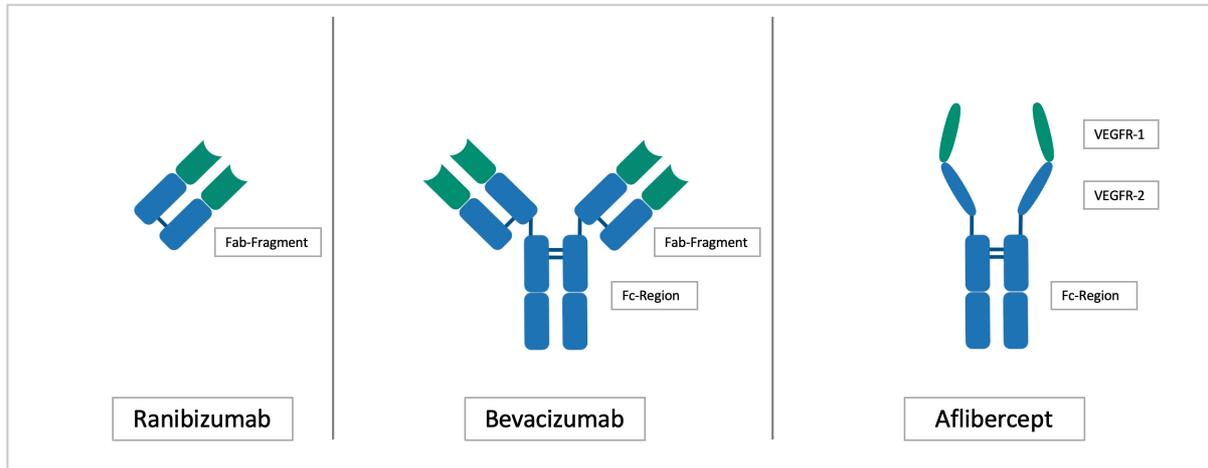


Abbildung 17 Schematische Darstellung der drei am häufigsten injizierten Anti-VEGF-Inhibitoren: a) Ranibizumab, b) Bevacizumab und c) Aflibercept (eigene Abbildung, Vorlage von Lode et al., 2019)

RANIBIZUMAB (LUCENTIS®)

Ranibizumab ist ein humanisiertes, rekombinantes monoklonales Antikörperfragment (Fab) das keine Fc-Region enthält, wie **Abbildung 17** zeigt (Rosenfeld et al., 2006). Es bindet alle Subtypen von VEGF-A und hat ein Molekulargewicht von 48 KDa (Meyer & Holz, 2011). Durch die Bindung von VEGF-A kann dieses nicht mehr an seine Rezeptoren (VEGFR-1 und VEGFR-2) andocken. Dies führt zu einer verminderten Induktion proangiogener Prozesse (Papadopoulos et al., 2012).

Auf Grundlage der klinischen ANCHOR- und MARINA-Studien wurde die Behandlung der nAMD mit Ranibizumab-IVOMs im Jahr 2006 zugelassen (Brown et al., 2006; Rosenfeld et al., 2006).

Verschiedene Studien untersuchten die Halbwertszeit (HWZ) im Glaskörper und im Kammerwasser von Ranibizumab in Tiermodellen mittel 0,5mg IVOM. Es zeigten sich trotz unterschiedlicher Versuchsdurchführungen (unilateral vs. bilateral, Nicht-Kompartiment-Modell vs. Ein-Kompartiment-Modell vs. Zwei-Kompartiment-Modell) eine vergleichbare HWZ von 2,75 bis 2,88 Tagen (Ahn et al., 2014; Bakri, Snyder, Reid, Pulido, Ezzat, et al., 2007;

Christoforidis et al., 2017; Christoforidis, Carlton, Knopp, & Hinkle, 2011; Gaudreault, Fei, Rusit, Suboc, & Shiu, 2005).

BEVACIZUMAB (AVASTIN®)

Bei Bevacizumab handelt es sich um einen vollständigen humanisierten monoklonalen Antikörper (Subtyp IgG1) mit Fc-Region (siehe **Abbildung 17**). Er bindet alle VEGF-A-Subtypen. Sein Molekulargewicht beträgt 149 KDa (Meyer & Holz, 2011). Für die Therapie der nAMD hat Bevacizumab in Deutschland keine Zulassung. In ausgewählten Fällen kann Bevacizumab allerdings im Off-Label-Use verwendet werden. Die abgeschätzte HWZ in Tierstudien war aufgrund der Anwendung unterschiedlich Nachweisverfahren sehr heterogen. Sie wurde zwischen 4,32 und 6,61 Tagen angegeben (Bakri, Snyder, Reid, Pulido, & Singh, 2007; Christoforidis et al., 2011; Sinapis et al., 2011).

AFLIBERCEPT (EYLEA®)

Wie in **Abbildung 17** dargestellt, unterscheidet sich Aflibercept in seinem Aufbau und damit einhergehend auch in seiner Wirkweise von Ranibizumab und Bevacizumab. Aflibercept ist ein humanes, rekombinantes Fusionsprotein und besteht aus den extrazellulären Domänen der menschlichen VEGF-Rezeptoren 1 und 2, die mit der Fc-Region des menschlichen IgG1 fusioniert sind. Neben VEGF-A bindet es ebenso VEGF-B und PlGF (Plazenta-Wachstumsfaktor), die unter anderem durch die Bindung an VEGFR-1 einen pathologischen Gefäßumbau induzieren (Papadopoulos et al., 2012). Das Molekulargewicht liegt mit 115 KDa zwischen dem von Ranibizumab und Bevacizumab (Papadopoulos et al., 2012). Die aus Tierversuchen abgeleitete HWZ beträgt zwischen 3,92 (Christoforidis et al., 2012) und 4,58 Tagen (Park et al., 2016).

BROLUCIZUMAB (BEOVU®)

Mit Brolucizumab wurde im Jahr 2020 durch die EMA ein humanisiertes, einzelkettiges Antikörperfragment (scFv) zugelassen. Dieses besteht aus den durch einen flexiblen Linker-Peptid verbundenen variablen leichten und schweren Kettendomänen eines monoklonalen Antikörpers. Das Molekül hat dadurch nicht nur eine geringe Größe, sondern mit 28 kDa auch das geringste Molekulargewicht (A. Sharma, Kumar, Kuppermann, Loewenstein, & Bandello,

2020). Diese Eigenschaften gehen mit pharmakokinetischen Vorteilen einher, wie einer potenziell effektiveren Penetration der Netzhaut (Dugel et al., 2020).

FARICIMAB (VABYSMO®)

Der humanisierte Immunglobulin-G1-Antikörper Faricimab wurde erst kürzlich durch die EMA zur Behandlung der nAMD zugelassen. Anders als die bereits zugelassenen Antikörper, hemmt Faricimab neben VEGF-A auch Angiopoietin-2 (Ang-2) (Chakravarthy et al., 2017), das unter anderem eine Instabilität der pathologischen Gefäße verursacht (Benest et al., 2013). Die Hemmung von Ang-2 kann somit zusätzlich zu einer höheren Gefäßstabilität führen.

2.5.2.2 Therapieschemata

In den RCTs der Anti-VEGF-Inhibitoren wurde der Effekt einer IVOM unterschiedlicher Dosierung im Vergleich zu Scheininjektionen oder zu einer photodynamischen Therapie mit Verteporfin untersucht. Dabei unterschieden sich die Therapieschemata innerhalb der einzelnen Studien in ihrer Injektionshäufigkeit und im Behandlungsintervall.

In der MARINA- und ANCHOR-Studie wurde Ranibizumab über 2 Jahre, unabhängig von sich im Verlauf ändernden Aktivitätszeichen, monatlich injiziert (Rosenfeld et al., 2006) (Bressler, Chang, Fine, Dolan, & Ward, 2009). Im Gegensatz dazu, wurde in der VIEW-Studie eine Gruppe mit einem monatlichen Injektionsintervall mittels Aflibercept oder Ranibizumab mit einer Gruppe mit einem 2-monatlichen Injektionsintervall nach initialem Upload mit 3 monatlichen IVOMs mittels Aflibercept verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Heier et al., 2012).

Für Brolucizumab konnte in den Zulassungsstudien eine längere Wirksamkeit beobachtet werden. Dies lässt sich auf die oben beschriebenen besonderen molekularen Charakteristika zurückführen. Eine 2- bis 3-monatlichen Injektionsfrequenz zeigte dabei ähnliche Ergebnisse, wie die Anwendung von Aflibercept im 2-monatlichen Injektions-Intervall (Dugel et al., 2020).

Da die Patienten in unserer durchgeführten Studie ausschließlich Ranibizumab, Aflibercept und Bevacizumab erhielten, beziehen sich die im Folgenden aufgeführten Therapieschemata nur auf diese Anti-VEGF-Inhibitoren.

Die starren Therapieschemata der Zulassungsstudien orientieren sich im klinischen Alltag allerdings nur wenig an den individuellen Bedürfnissen der einzelnen Patienten. Deshalb etablierten sich im Verlauf Real-life aktivitätsbasierte Behandlungsschemata zur Therapie der nAMD.

Eine Aktivität wurde dabei einheitlich entweder durch eine neu aufgetretene Blutung im Bereich der Makula und /oder durch bestimmte SD-OCT basierte Kriterien wie beispielsweise das Vorkommen von intraretinaler Flüssigkeit definiert. Kriterien zur Beendigung einer Behandlung mussten ebenso erst neu festgelegt werden.

In Deutschland sowie den meisten anderen Ländern dominierte zunächst das Pro-re-nata (PRN)-Schema (aus dem Lateinischen übersetzt „wie sich die Umstände ergeben“). Hierbei erfolgen nach drei initialen IVOMs eines Anti-VEGF-Wirkstoffs alle 4 Wochen (3-er Serie) monatliche Verlaufskontrollen. Nur bei Vorhandensein sicherer Aktivitätskriterien im Verlauf wird eine weitere IVOM durchgeführt. Die ersten größeren Studien, die keine Unterlegenheit dieses Therapievorgehens im Vergleich zu den Zulassungsstudien zeigten, waren die IVAN-, CATT- und HARBOR-Studie (Chakravarthy et al., 2012; Ho et al., 2014; Martin et al., 2011).

Das PRN-Schema wurde zuletzt im klinischen Alltag weitestgehend durch das Treat-and-Extend (T&E)-Schema (aus dem Englischen übersetzt „behandeln und erweitern“) abgelöst. Da die häufigen Kontrollintervalle im Rahmen des PRN-Schemas eine enorme Belastung für die Patienten bedeuten, sollen mit dem T&E-Schema die Visiten der Patienten minimiert werden. Die Behandlung erfolgt innerhalb dieses Schemas ebenfalls aktivitätsbasiert. Im Gegensatz zum PRN-Schema wird jedoch beim T&E-Schema nach initialer 3-er Serie bei jeder Kontrolle eine Anti-VEGF IVOM durchgeführt. Je nach Aktivität wird aber das Intervall bis zur nächsten Visite entweder bei fehlenden Aktivitätszeichen verlängert oder bei Vorhandensein von Aktivitätszeichen verkürzt. Ein Therapiestopp ist nach dem Erreichen und dreimalig durchgeführten 12-wöchentlichen Intervall vorgesehen. Bei einem Rezidiv erfolgt der Therapiestart erneut mit einer 3-er Serie. Unter anderem die LUCAS-Studie konnte zeigen, dass dieses Therapieschema sowohl den Zulassungsstudien als auch dem PRN-Schema nicht unterlegen ist (Berg, Pedersen, Sandvik, & Bragadóttir, 2015).

Wie bereits im Rahmen der Zulassungsstudie von Brolicizumab erwähnt, wird die Einführung neuerer Anti-VEGF-Inhibitoren auch immer wieder die Etablierung neuer Therapieschemata mit sich bringen. Hier sind vor allem eine längere Wirksamkeit neuerer Wirkstoffe zu nennen.

Aber auch die Weiterentwicklung der Medikamentenapplikation wie beispielsweise durch Port-Delivery-Systeme ist zu betonen. Wichtig bleibt jedoch, dass die Auswahl des geeigneten Schemas immer individuell anhand von Faktoren wie Compliance des Patienten, Therapieadhärenz und vorliegender Komorbiditäten getroffen werden sollte.

2.5.3 Komplement-Inhibitoren

Abschließend zur Therapie der AMD soll im Folgenden kurz auf die Komplement-Inhibitoren eingegangen werden. Wie bereits im Kapitel zur Pathophysiologie erläutert, spielt das Komplementsystem eine entscheidende Rolle beim Fortschreiten der AMD. Verschiedene Studien untersuchen deshalb, ob durch die Inhibition von Komplementfaktoren eine Verlangsamung der Ausbreitung einer geographischen Atrophie erreicht werden kann. Aktuell konnte bereits gezeigt werden, dass die Inhibitoren Pegcetacoplan (C3-Inhibitor, Filly-Studie) und Avacincaptad pegol (C5-Inhibitor, GATHER1-Studie) das Wachstum einer geographischen Atrophie signifikant verlangsamen (Jaffe et al., 2021; Liao et al., 2020). Nach diesen erfolgreichen Phase-III-Studien ist davon auszugehen, dass es mit den Komplement-Inhibitoren bald eine erste, von der EMA zugelassene Behandlungsmöglichkeit für die geografische Atrophie geben wird.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive, monozentrische Studie wurden alle Augen erfasst, bei denen eine nAMD diagnostiziert wurde und die zwischen Januar 2006 und Juni 2014 mindestens 3 IVOMs in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München erhalten haben. Diese Kriterien trafen auf 3217 Augen von 2793 Patienten zu. Als weitere Einschlusskriterien wurden eine Mindestbeobachtungszeit von 5 Jahren mit konstanten Kontroll- bzw. Behandlungsterminen und mindestens eine Untersuchung ab dem Jahr 2018 festgelegt.

Patienten mit retinalen Gefäßverschlüssen vor oder innerhalb des Beobachtungszeitraums, einem diabetischen Makulaödem, einer zusätzlichen Behandlung mit intravitrealen Steroiden oder einer bereits begonnenen Therapie in einer anderen Augenklinik wurden ausgeschlossen.

Nach Anwendung der genannten Kriterien wurden 161 Augen von 125 Patienten in diese Studie eingeschlossen (Vogt et al., 2022). Nach der Mindestbeobachtungszeit von 5 Jahren nahm die Anzahl an eingeschlossenen Augen aufgrund fehlender Nachbeobachtungszeiten ab. Dies ist in **Abbildung 18** dargestellt.

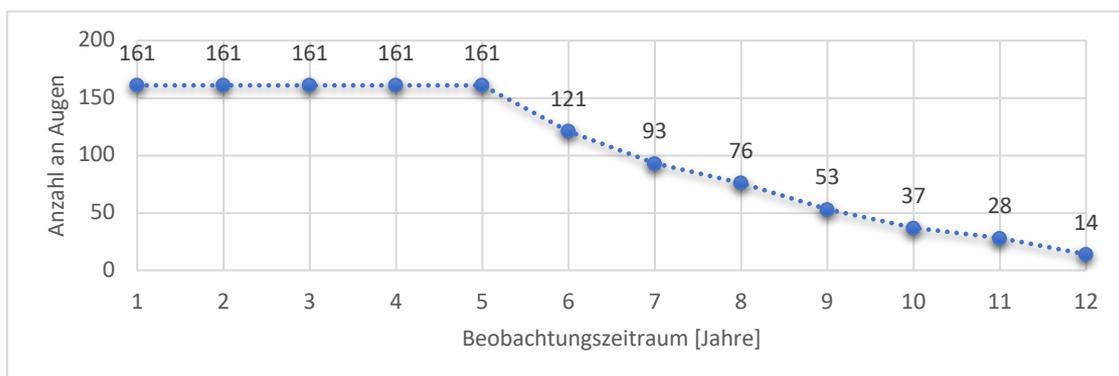


Abbildung 18 Anzahl an eingeschlossenen Augen und Beobachtungszeitraum

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Aufgenommene Variablen

Die Daten der eingeschlossenen Patienten wurden nach Anonymisierung mittels einer ID-Nummer in einer Tabelle der Software „IBM SPSS Statistics, Version 25“ erfasst.

Aus den gescannten Papierakten und den ab 2014 verfügbaren elektronischen Patientenakten wurden folgende Merkmale aufgenommen: Alter bei Behandlungsbeginn, Geschlecht, Linsenstatus bei Behandlungsbeginn, Linsenstatus am Ende der Beobachtungszeit, Datum einer eventuellen Katarakt-Operation, Datum der ersten IVOM, betroffenes Auge (rechts oder links), Visus vor Therapiebeginn, Datum der letzten IVOM und des letzten aufgenommenen Besuchs und der Anti-VEGF-Wirkstoff, mit dem die Therapie begonnen wurde (Ranibizumab, Bevacizumab oder Aflibercept).

Zudem wurden der Visus als primärer Parameter (mit bestmöglicher Korrektur in Form von einem ETDRS-Buchstaben-Wert und als logarithmischer Wert des minimalen Auflösungswinkels (LogMAR)), das Therapieschema und die Anzahl an IVOMs und Terminen jährlich und zum Ende der Beobachtungszeit erfasst.

Wenn es im Verlauf der Behandlung zu einer Umstellung des Wirkstoffs kam, wurden sowohl das Datum als auch der neue Wirkstoff notiert (Vogt et al., 2022).

3.2.2 Bestkorrigierte Sehschärfe

Für die jährlichen Visuswerte wurde, wenn möglich der nächstgelegene Wert in einem Zeitraum von einem Monat vor bis einem Monat nach dem Datum des abgeschlossenen Jahres verwendet. Sollte in der Patientenakte in diesem Zeitraum kein dokumentierter Visus zu finden sein, wurde der nächste vorhandene Visus innerhalb des Behandlungsjahres aufgenommen. Falls der Visus nur in ETDRS-Buchstaben, LogMAR oder als Dezimalwert vorlag, wurde der Wert gemäß **Tabelle 2** umgerechnet.

ETDRS-Buchstaben	LogMAR	Dezimalwert
35	1,0	0,10
45	0,8	0,16
50	0,7	0,20
55	0,6	0,25
60	0,5	0,32
65	0,4	0,40
70	0,3	0,50
74	0,22	0,63
80	0,1	0,80
85	0,0	1,00

Tabelle 2 Umrechnung der Visuswerte

3.2.3 Aufnahmen der optischen Kohärenztomographie

Es wurden ausschließlich Aufnahmen der hochauflösenden SD-OCT (Spectralis OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) verwendet.

Bei Augen, von denen sowohl eine SD-OCT-Aufnahme vor Beginn der Therapie als auch zum Ende des Beobachtungszeitraums verfügbar war, wurde zusätzlich eine Auswertung von morphologischen Kriterien vorgenommen. Dies traf auf 90 Augen von 72 Patienten zu.

Die SD-OCTs der Augen wurden unter anderem entsprechend der unten dargestellten **Abbildung 19** nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit der folgenden Kriterien ausgewertet: subretinale und intraretinale Flüssigkeit, seröse, fibrovaskulär und drusenoide Pigmentepithelabhebung, hyperreflektive Foci, subretinales hyperreflektives Material und subretinale Fibrose. Zusätzlich wurden noch als weitere Kriterien das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit von makulärer Atrophie und äußeren Retina-Tubuli, die zentrale Netzhautdicke und die subfoveale choroidale Dicke bestimmt.

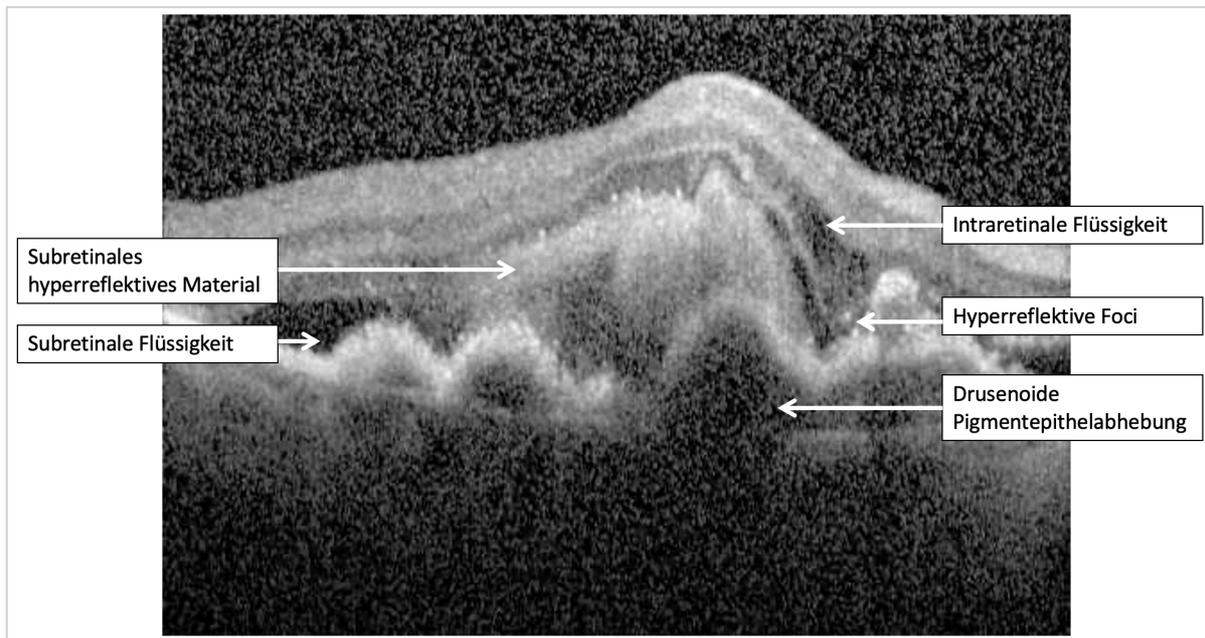


Abbildung 19 Morphologische Kriterien in der optischen Kohärenztomographie
(aus dem Archiv der Klinik)

Zur Beurteilung einer makulären Atrophie wurde, wie bereits im Kapitel 2.3 „Klassifikation“ erläutert, zwischen einer inkompletten (iRORA, dargestellt in **Abbildung 8**) und einer kompletten (cRORA, dargestellt in **Abbildung 9**) Atrophie der äußeren Netzhautschichten und

des RPEs unterschieden. Es erfolgte zudem eine weitere Einteilung in „keine Atrophie“ und „Atrophie“, wobei irrelevant war, welche Form der makulären Atrophie vorlag.

Die subfoveale choroidale Dicke wurde händisch, entsprechend **Abbildung 20**, zu Beginn und zum Ende der Beobachtungszeit ausgemessen.

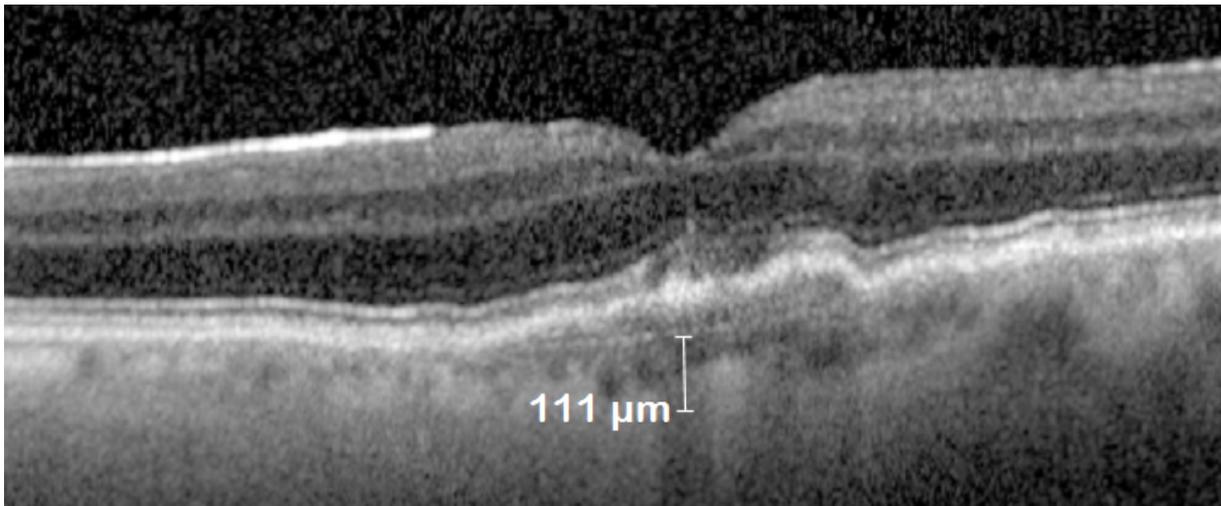


Abbildung 20 Subfoveale choroidale Dicke in der optischen Kohärenztomographie (aus dem Archiv der Klinik)

Die Dicke der zentralen Retina wurde über die „Thickness Map“ des Heidelberg Eye Explorers ermittelt. Dieser Wert wurde jährlich bei den Patienten bestimmt (Vogt et al., 2022).

3.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der Daten wurde die Software „IBM SPSS Statistics Version 25“ verwendet. Aus dem Datensatz der Patienten wurden zunächst folgende Variablen berechnet: gesamte Anzahl an Terminen und IVOMs, Beobachtungszeit (in Jahren und Monaten), Zeit zwischen letzter IVOM und letztem Besuch und die Zeit bis zu einer eventuellen Wirkstoff-Umstellung. Die Zeit zwischen der letzten IVOM und dem letzten Besuch wurde genutzt, um zu beurteilen, welche Augen noch unter Therapie bei aktiver nAMD waren. Die Therapie wurde als „aktiv“ definiert, wenn zwischen diesen beiden Daten nicht mehr als 4 Monate lagen, was dem letzten und längsten Intervall innerhalb des T&E-Schemas entspricht.

Qualitative Merkmale, wie zum Beispiel das Geschlecht, der Linsenstatus oder die morphologischen Kriterien, wurden in Form von absoluten und relativen Häufigkeitstabellen dargestellt. Für die Auswertung der quantitativen Merkmale, wie dem Visus, wurden folgende

Maßzahlen ermittelt: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Varianz, das Minimum und das Maximum. Wenn nicht anders beschrieben wurde sowohl in dem Text als auch in den Abbildungen der Mittelwert verwendet. Zur besseren Veranschaulichung wurden die ausgewerteten Daten zum Teil als Diagramme mit dem Programm „Microsoft Excel Version 16.31“ abgebildet.

3.3.1 Gruppeneinteilung

Für die Auswertung des funktionellen Verlaufs wurden die Augen in folgende Gruppen eingeteilt:

1. Jährliche Einteilung nach ETDRS-Buchstaben-Veränderung im Vergleich zum Ausgangsvisus (5 Gruppen): Aus den jährlichen ETDRS-Buchstaben-Werten wurde für jedes Jahr die Differenz zum Ausgangswert bei Therapiebeginn berechnet. Auf Grundlage dieser Buchstaben-Differenz wurden die Augen in die Gruppen „stabiler Visus“, „leichte Verbesserung“, „relevante Verbesserung“, „leichte Verschlechterung“ und „starke Verschlechterung“ eingeteilt. Die Sehschärfe wurde als „stabil“ definiert, wenn sie sich nicht um mehr als 5 Buchstaben verbesserte oder verschlechterte. Eine Änderung um 6 bis 14 Buchstaben wurde als „leichte Verbesserung“ bzw. „leichte Verschlechterung“ eingeteilt und eine Differenz von mindestens 15 Buchstaben als „relevante Verbesserung“ bzw. „starke Verschlechterung“.
2. Visusverlauf in Abhängigkeit vom Visus bei Therapiebeginn (2 Gruppen): Die Gruppeneinteilung erfolgte entsprechend der Anforderung an das Sehvermögen in der Fahrerlaubnis-Verordnung. Augen, die bei Therapiebeginn einen Visus von ≥ 70 ETDRS Buchstaben (entspricht $\leq 0,3$ LogMAR) aufwiesen, wurden Gruppe 1 zugeordnet. In Gruppe 2 wurden Augen mit einem Visus von < 70 ETDRS Buchstaben (entspricht $> 0,3$ LogMAR) eingeteilt.
3. Vergleich des Visusverlaufs von Partneraugen (2 Gruppen): In diese Subgruppen-Analyse wurden nur Patienten eingeschlossen, von denen beide Augen Teil dieser Studie waren. Die Gruppe mit den jeweils zuerst betroffenen Augen wurde mit der Gruppe der als zweites betroffenen Partneraugen verglichen.
4. Visusverlauf in Abhängigkeit vom Anti-VEGF-Wirkstoff bei Therapiebeginn (3 Gruppen): Für die bessere Vergleichbarkeit wurden in diese Analyse nur Augen eingeschlossen, die im Verlauf nicht auf einen anderen Wirkstoff umgestellt wurden.

Die Einteilung erfolgte gemäß dem verwendeten Wirkstoff bei Behandlungsbeginn (Ranibizumab, Aflibercept oder Bevacizumab).

5. Visusverlauf bei Patienten mit und ohne Wirkstoff -Umstellung (2 Gruppen): Es wurden die Augen verglichen, die in der gesamten Beobachtungszeit mit demselben Wirkstoff behandelt wurden, im Vergleich zu Augen, die im Verlauf auf andere Wirkstoffe umgestellt wurden. Bei den Augen mit Wirkstoff-Umstellung wurde die Anzahl an Umstellungen nicht genauer differenziert.

Bei der Auswertung des morphologischen Verlaufs wurden die Augen für jedes SD-OCT-Kriterium separat in zwei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit des untersuchten Kriteriums. Verglichen wurde der ETDRS-Buchstaben-Wert.

Die qualitativen Merkmale wurden basierend auf Kreuztabellen ausgewertet. Wenn mindestens 80% der Zellen eine erwartete Häufigkeit ≥ 5 aufwies wurde mit dem Chi-Quadrat-Test eine Korrelation überprüft. Bei nicht erfüllten Voraussetzungen, also einer erwarteten Häufigkeit von ≥ 5 bei $< 80\%$ der Zellen, erfolgte die Testung mittels exaktem Test nach Fisher.

Da nach der Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests bei den quantitativen Daten keine Normalverteilung vorlag, wurden Unterschiede zwischen den verschiedenen unverbundenen Gruppen mittels nicht parametrischer Tests auf Signifikanz untersucht. Abhängig von der Anzahl der Gruppen wurde der Mann-Whitney U Test (2 Gruppen) oder der Kruskal-Wallis Test (> 2 Gruppen) verwendet. Bei der Auswertung von verbundenen Gruppen wurde der Vorzeichen-Test verwendet. Bei allen Tests wurden p-Werte von $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen (Deiters et al., 2022; Vogt et al., 2022).

3.3.2 Kaplan-Meier-Kurve

Um darzustellen, wann sich der Visus der Augen endgültig um mindestens 5 ETDRS-Buchstaben verschlechterte, wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Als eingetretenes Ereignis wurde eine ETDRS-Buchstaben-Differenz von über 5 Buchstaben definiert, die sich in den darauffolgenden Jahren nicht wieder verringerte. Dargestellt wurde das Ergebnis in Form einer Kaplan-Meier-Kurve.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden bereits in zwei Publikationen veröffentlicht. Die entsprechenden publizierten Daten sind mittels Quellenangabe gekennzeichnet (Deiters et al., 2022; Vogt et al., 2022).

4.1 Daten zum Patientenkollektiv vor Therapiebeginn

Von insgesamt 3217 Augen von 2793 Patienten, die zwischen Januar 2006 und Juni 2014 Anti-VEGF-IVOMs zur Behandlung einer nAMD erhielten, wurden 161 Augen von 125 Patienten, unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien, in diese retrospektive Studie aufgenommen (Vogt et al., 2022).

4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Von den 125 eingeschlossenen Patienten waren 75 weiblich (60%) und 50 männlich (40%). Es wurden 36 der 125 Patienten (28,8%) mit beiden Augen in diese Studie aufgenommen. Davon waren 25 Frauen (69,4%) und 11 Männer (30,6%).

Bei der jeweiligen ersten IVOM der 161 Augen betrug das Alter der Patienten im Mittel 73 ± 7 Jahre (Median 74 Jahre) mit einer Spannweite von 54 bis 88 Jahren (Vogt et al., 2022).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied beim Alter der weiblichen (Mittelwert 73 ± 7 Jahre, Median 73 Jahre, 56-88 Jahre) und der männlichen Patienten (Mittelwert 73 ± 7 Jahre, Median 74 Jahre, 54-86 Jahre).

4.1.2 Linsenstatus

Vor Beginn der Anti-VEGF-Therapie waren 117 von 161 Augen (72,7%) phak. Die übrigen 44 Augen (27,3%) hatten bereits vor der ersten IVOM im Rahmen einer Katarakt-Operation eine künstliche Linse erhalten und waren dementsprechend pseudophak.

Der Visus der phaken und pseudophaken Augen unterschied sich sowohl zu Beginn als auch zum Ende der Beobachtungszeit nicht signifikant voneinander (Mann-Whitney U Test, $p > 0,05$) (Vogt et al., 2022).

4.2 Auswertung der Anti-VEGF-Therapie im Beobachtungszeitraum

4.2.1 Beobachtungszeitraum

Alle Augen wiesen gemäß der Einschlusskriterien eine Beobachtungszeit von mindestens 5 Jahren auf. Der Mittelwert lag bei $8,2 \pm 2,3$ Jahren (Median 7,8 Jahre, 5,0 bis 13,2 Jahre). Von den 161 Augen wurden 121 Augen (75,2%) über 6 Jahre beobachtet, 93 Augen (57,8%) über 7 Jahre, 76 Augen (47,2%) über 8 Jahre, 53 Augen (32,9%) über 9 Jahre, 37 Augen (23%) über 10 Jahre, 28 Augen (17,4%) über 11 Jahre und 14 Augen (8,7%) über 12 Jahre (siehe **Abbildung 18**) (Vogt et al., 2022).

4.2.2 Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen und Terminen

Über den gesamten Beobachtungszeitraum haben die Patienten durchschnittlich $29,1 \pm 17,2$ IVOMs (Median 27 IVOMs, 3 bis 69 IVOMs) erhalten.

Die mittlere Anzahl an IVOMs wurde jeweils jährlich für die Augen unter aktiver Therapie berechnet. Im ersten Beobachtungsjahr bekamen die Augen durchschnittlich $5,3 \pm 2,2$ IVOMs (Median 5 IVOMs, 1 bis 12 IVOMs). In den darauffolgenden Jahren waren es $4,3 \pm 2,4$ IVOMs (2. Jahr), $4,5 \pm 2,6$ IVOMs (3. Jahr), $4,7 \pm 2,7$ IVOMs (4. Jahr), $5,1 \pm 3,0$ IVOMs (5. Jahr), $4,9 \pm 2,7$ IVOMs (6. Jahr), $4,6 \pm 2,5$ IVOMs (7. Jahr), $4,6 \pm 2,7$ IVOMs (8. Jahr), $5,1 \pm 2,9$ IVOMs (9. Jahr), $5,3 \pm 2,6$ IVOMs (10. Jahr), $5,5 \pm 2,4$ IVOMs (11. Jahr), $4,1 \pm 2,5$ IVOMs (12. Jahr) und $3,8 \pm 2,9$ IVOMs (13. Jahr). Dies ist in **Abbildung 21** dargestellt.

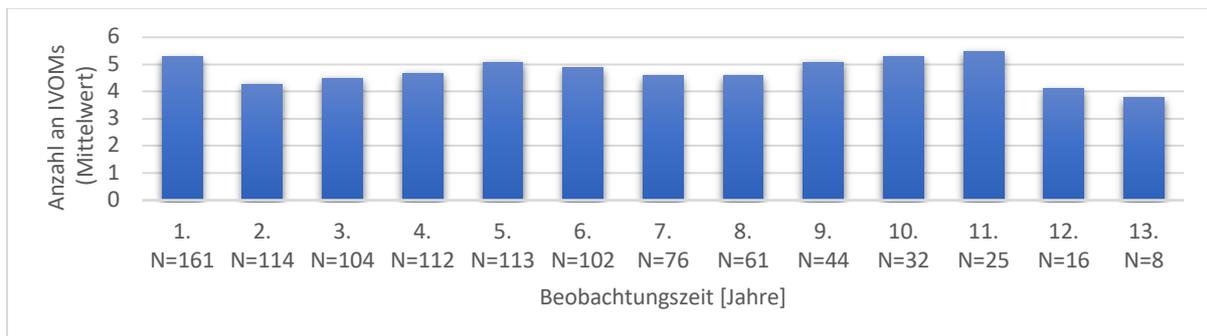


Abbildung 21 Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen (IVOM) zur Therapie einer aktiven nAMD

Die Patienten wiesen insgesamt etwa doppelt so viele Termine (Mittelwert $62,2 \pm 23,5$ Termine, Median 60 Termine, 7 bis 123 Termine) wie IVOMs auf.

Die durchschnittliche Anzahl an Terminen aller Patienten lag im 1. Beobachtungsjahr bei $9,9 \pm 2,5$ Terminen, im 2. Jahr bei $7,8 \pm 3,7$ Terminen, im 3. Jahr bei $7,2 \pm 3,7$ Terminen, im 4. Jahr bei $7,3 \pm 3,6$ Terminen, im 5. Jahr bei $7,5 \pm 3,6$ Terminen, im 6. Jahr bei $6,3 \pm 3,6$ Terminen, im 7. Jahr bei $6,2 \pm 3,4$ Terminen, im 8. Jahr bei $6,2 \pm 3,5$ Terminen, im 9. Jahr bei $6,4 \pm 3,9$ Terminen, im 10. Jahr bei $6,2 \pm 2,9$ Terminen, im 11. Jahr bei $6,0 \pm 3,0$ Terminen, im 12. Jahr bei $4,7 \pm 2,8$ Terminen und im 13. Jahr bei $3,6 \pm 2,2$ Terminen. Dies zeigt **Abbildung 22**.

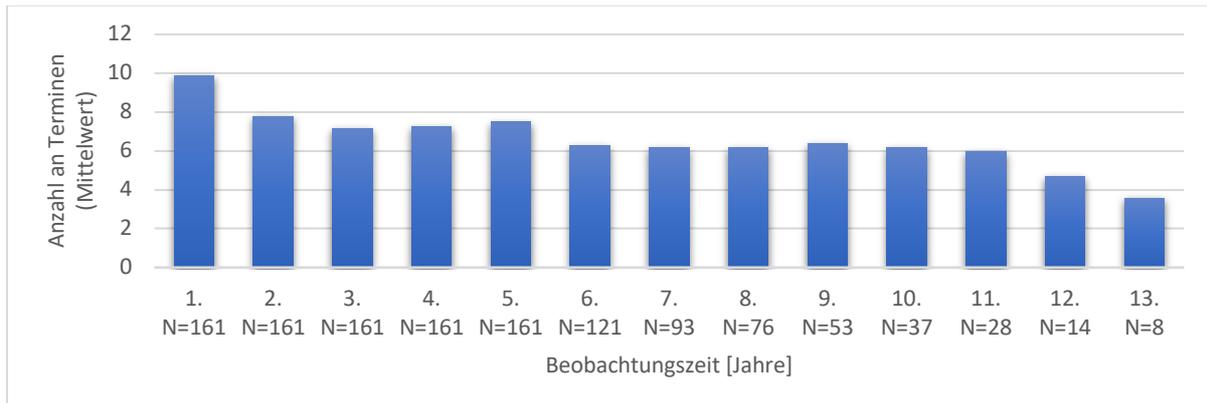


Abbildung 22 Anzahl an Untersuchungsterminen

Augen, die im Verlauf der Therapie auf einen anderen Wirkstoff umgestellt wurden, wiesen mit insgesamt $66,6 \pm 22,9$ Terminen (Median 64,0 Termine, 7 bis 123 Termine) signifikant mehr Termine auf als Augen, bei denen kein Wirkstoff-Wechsel erfolgte (Mittelwert $50,8 \pm 22,9$ Termine, Median 49,5 Termine, 17 bis 111 Termine) (Mann-Whitney U Test, $p < 0,001$). Auch die Anzahl an IVOMs war bei dieser Gruppe signifikant höher (mit Wirkstoff-Umstellung: $33,2 \pm 16,6$ IVOMs, Median 32 IVOMs, 4 bis 69 IVOMs; ohne Wirkstoff-Umstellung: $20,0 \pm 14,8$ IVOMs, Median 15,5 IVOMs, 3 bis 61 IVOMs, Mann-Whitney U Test, $p < 0,001$) (Vogt et al., 2022).

Abbildung 23 stellt die Anzahl an IVOMs in dem jeweilig ersten Behandlungsjahr der Patienten dar. Obwohl die Injektions-Häufigkeiten mit Werten zwischen 1 und 12 IVOMs stark streut, zeigte sich im jeweilig ersten Behandlungsjahr über die Jahre eine Zunahme der IVOM-Anzahl. Augen, bei denen die Behandlung in den Jahren 2006/2007 begann, erhielten durchschnittlich $4,8 \pm 1,8$ IVOMs (Median 5 IVOMs, 3 bis 8 IVOMs), wohingegen in Augen mit Beginn in den Jahren 2013/2014 im Mittel $5,6 \pm 2,6$ IVOMs (Median 6,0 IVOMs, 1 bis 12 IVOMs) injiziert wurden (Mann-Whitney U Test, $p = 0,266$).

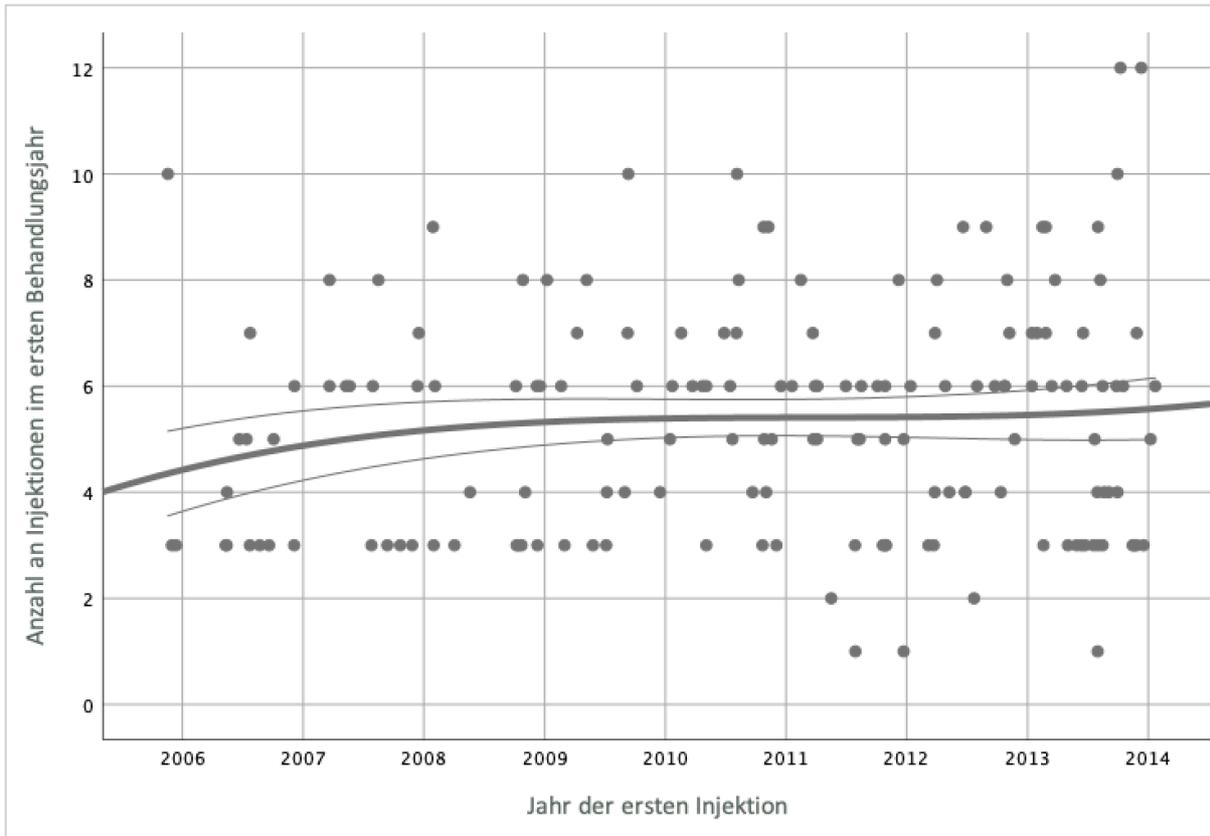


Abbildung 23 Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen (IVOM) im ersten Behandlungsjahr

4.2.3 Anti-VEGF-Inhibitoren und Umstellung auf andere Wirkstoffe

Zu Beginn der Therapie erhielten 131 von 161 Augen (81,4%) den Wirkstoff Ranibizumab (Lucentis®), 21 Augen (13%) Bevacizumab (Avastin®) und 9 Augen (5,6%) Aflibercept (Eylea®) (siehe **Abbildung 24**).

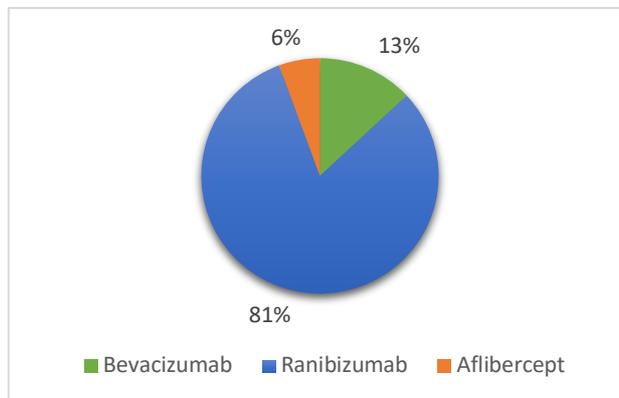


Abbildung 24 Verwendete Anti-VEGF-Inhibitoren bei Beginn der Therapie

Die Mehrzahl der Augen wurde im Verlauf der Therapie auf einen anderen Wirkstoff umgestellt (111 von 161 Augen, 68,9%). Im Mittel wurde nach $3,6 \pm 2,3$ Jahren (Median 2,9 Jahre, 0,1 bis 10,9 Jahre) zum ersten Mal der Wirkstoff gewechselt.

Bei 36 von 111 Augen (32,4%) wurde wieder zu dem Ausgangswirkstoff oder zu einem weiteren Anti-VEGF-Wirkstoff gewechselt: Es wurden 19 von 111 Augen (17,9%) zweimal umgestellt und 17 von 111 Augen (15,3%) dreimal oder öfter. Bei den restlichen 75 Augen (67,6%) blieb es bei einem einmaligen Wechsel.

Am Ende des Beobachtungszeitraumes wurden, anders als zu Beginn, die meisten Augen mit Aflibercept behandelt (94 von 161 Augen, 58,4%). Von diesen 94 Augen bekamen 7 Augen (7,4%) über den gesamten Therapiezeitraum Aflibercept intravitreal injiziert, ohne Wechsel auf einen anderen Wirkstoff im Verlauf.

Die Anzahl an Augen, die mit Bevacizumab behandelt wurden, sank auf 4 von 161 Augen (2,5%). Nur 1 Auge bekam durch eine Wirkstoff-Umstellung Bevacizumab. Die restlichen 3 Augen wurden von Anfang an mit Bevacizumab behandelt.

Von den 131 Augen, die zu Beginn mit Ranibizumab behandelt wurden, wechselte bei 40 Augen (30,5%) über den gesamten Zeitraum dieser Wirkstoff nicht. Insgesamt wurden am Ende des Beobachtungszeitraums 63 von 161 Augen (39,1%) mit Ranibizumab behandelt (Vogt et al., 2022).

Die Wirkstoff-Verteilung am Ende des Beobachtungszeitraums ist in **Abbildung 25** dargestellt.

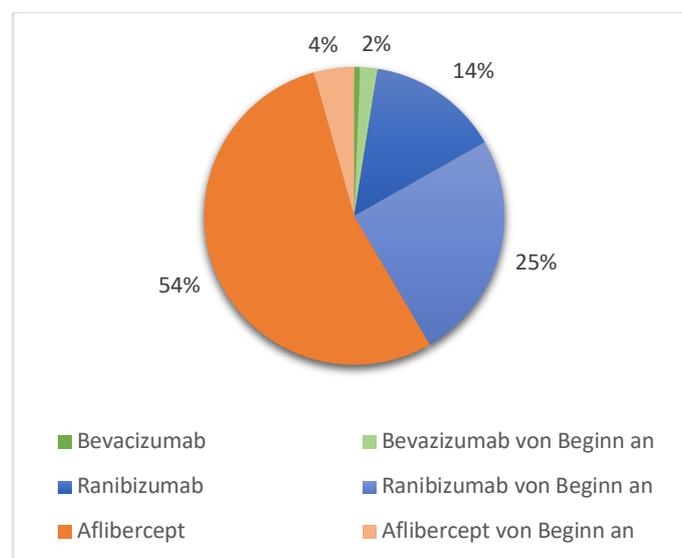


Abbildung 25 Wirkstoff-Verteilung der Anti-VEGF-Inhibitoren am Ende des Beobachtungszeitraums

4.2.4 Therapieschema

Bei Beginn wurden alle 161 Augen (100 %) nach dem PRN-Schema behandelt. Im Verlauf wurden 97 der 161 Augen (60,2%) auf das T&E-Schema umgestellt.

Diese Augen zeigten zum Ende der Beobachtungszeit einen signifikant besseren Visus ($59,2 \pm 19,4$ ETDRS Buchstaben, Median 65 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben) als jene Augen, die weiterhin nach dem PRN-Schema behandelt wurden ($31,2 \pm 25,3$ Buchstaben, Median 32 Buchstaben, 0 bis 80 Buchstaben, Mann-Whitney U Test, $p < 0,001$). Allerdings besaß diese Gruppe auch schon vor Beginn der Therapie einen signifikant besseren Visus (T&E: $63,1 \pm 12,6$ Buchstaben, Median 65 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben; PRN: $55,5 \pm 16,8$ Buchstaben, Median 60 Buchstaben, 10 bis 84 Buchstaben; Mann-Whitney U Test, $p = 0,005$).

Zudem erhielten diese Augen signifikant mehr IVOMs (T&E: $37,1 \pm 15,1$ IVOMs, Median 37,5 IVOMs, 8 bis 69 IVOMs; PRN: $16,9 \pm 12,5$ IVOMs, Median 15 IVOMs, 3 bis 67 IVOMs; Mann-Whitney U Test, $p < 0,001$) und wiesen signifikant mehr Termine auf (T&E: $67,4 \pm 23,7$ Termine, Median 65,5 Termine, 22 bis 123 Termine; PRN: $54 \pm 21,0$ Termine, Median 53,3 Termine, 7 bis 105 Termine; Mann-Whitney U Test, $p < 0,001$) (Vogt et al., 2022).

4.2.5 Therapie am Ende des Beobachtungszeitraums

Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren 101 von 161 Augen (62,7%) unter Therapie bei aktiver nAMD.

Die 60 der 161 Augen (37,3%), die zum Ende ihres jeweiligen Beobachtungszeitraums nicht mehr therapiert wurden, erhielten durchschnittlich vor $40,4 \pm 36,7$ Monaten (Median 28,2 Monate, 5,8 bis 153,8 Monate) ihre letzte IVOM.

4.3 Auswertung des funktionellen Verlaufs

4.3.1 Visus vor Therapiebeginn und allgemeiner Verlauf

Vor Beginn der Anti-VEGF-Therapie zeigten alle eingeschlossenen Augen einen durchschnittlichen Visus von $60,1 \pm 14,8$ ETDRS Buchstaben (Median 63 Buchstaben, 0 bis 85). **Abbildung 26** stellt den Visusverlauf aller Augen über 10 Beobachtungsjahre und den durchschnittlichen Visuswert bei dem jeweiligen letzten Besuch dar.

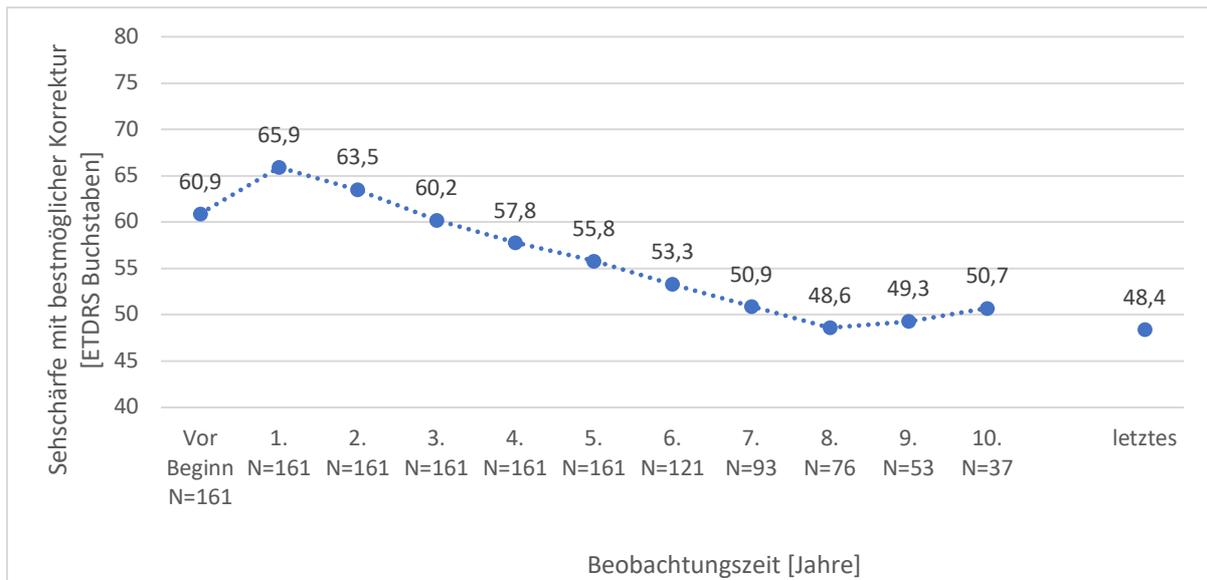


Abbildung 26 Visusverlauf von allen Patienten

Im ersten Behandlungsjahr gab es eine Verbesserung des Visus um durchschnittlich 5,8 Buchstaben auf einen Mittelwert von $65,9 \pm 14,7$ Buchstaben (Median 70 Buchstaben, 15 bis 93 Buchstaben). Nach 3 Jahren sank der durchschnittliche Visus auf $60,2 \pm 20,3$ Buchstaben (Median 65 Buchstaben, 0 bis 88 Buchstaben), ähnlich dem Visus vor Therapiebeginn. Nach 5 Jahren lag der Visus bei $55,8 \pm 23,2$ Buchstaben (Median 62 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben) und nach 7 Jahren bei $50,9 \pm 23,8$ Buchstaben (Median 58 Buchstaben, 0 bis 84 Buchstaben). Ab dem Jahr 7 zeigte sich ein stabiler Visus von etwa 50 Buchstaben (7. Jahr: Mittelwert 50,9 Buchstaben, Median 58,0 Buchstaben, 0 bis 84 Buchstaben; 8. Jahr: Mittelwert 48,6 Buchstaben, Median 53,5 Buchstaben, 0 bis 90 Buchstaben.; 9. Jahr: Mittelwert 49,3 Buchstaben, Median 57,0 Buchstaben, 0 bis 80 Buchstaben; 10. Jahr: Mittelwert 50,7 Buchstaben, Median 55,0 Buchstaben, 0 bis 76 Buchstaben). Der Zeitraum nach dem 10. Beobachtungsjahr wird auf Grund der dann nur noch geringen Augenanzahl nicht mehr dargestellt (11. Jahr: 28 Augen, 12. Jahr: 14 Augen).

Bei dem jeweilig letzten Beobachtungszeitpunkt erreichten die 161 Augen einen durchschnittlichen Visus von $48,4 \pm 25,7$ Buchstaben (Median 55 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben).

Um genauer darzustellen, wie sich der Visus der Patienten in den einzelnen Jahren im Vergleich zu dem individuellen Ausgangsvisus veränderte, wurden die Augen in 5 Gruppen eingeteilt. Die Ergebnisse für die einzelnen Beobachtungsjahre sind in **Abbildung 27** dargestellt.

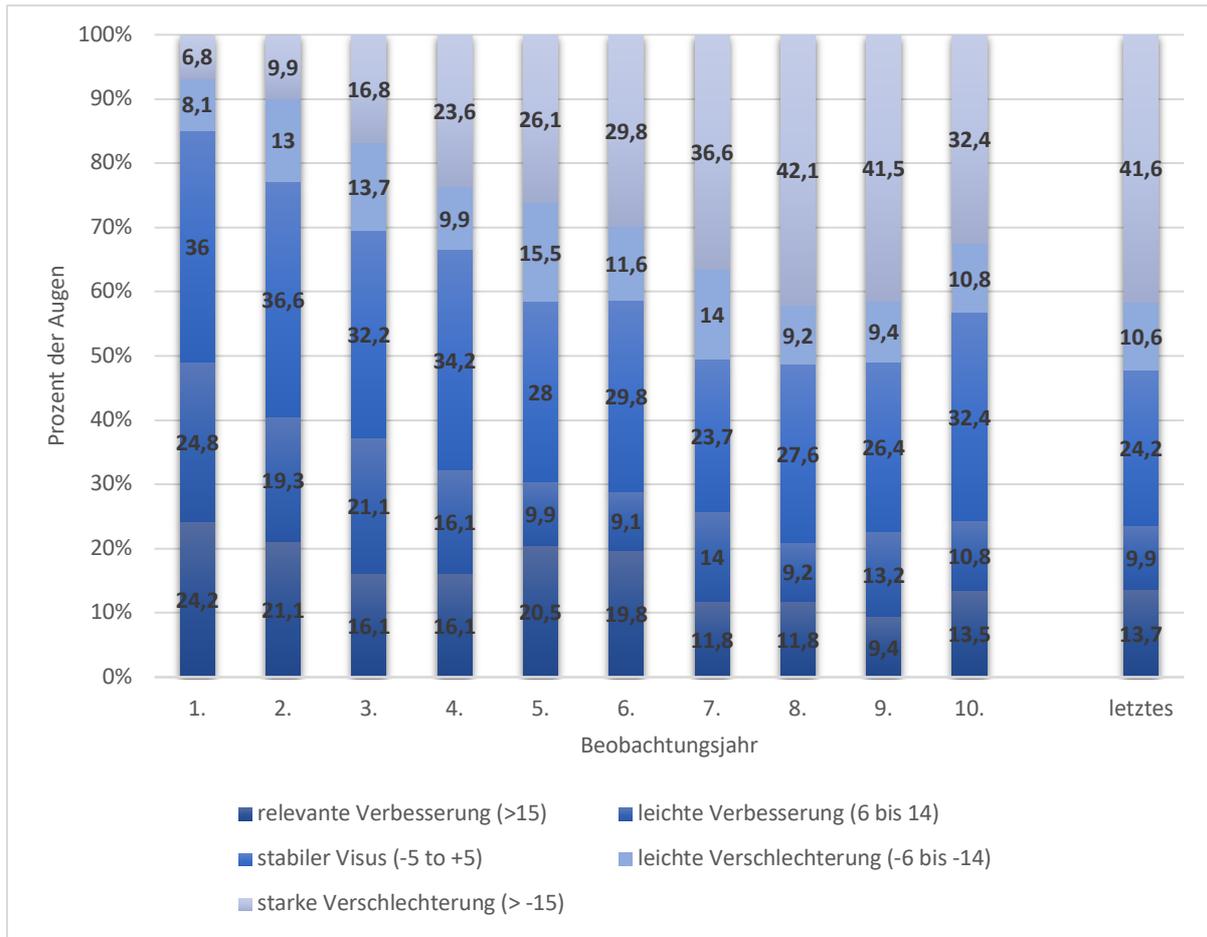


Abbildung 27 Veränderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangsvisus (modifiziert nach Vogt et al., 2022)

Insgesamt zeigten am Ende des 1. Behandlungsjahres 137 von 161 Augen (85%) einen stabilen oder besseren Visus im Vergleich zum Visus bei Therapiebeginn. Es konnte bei 79 von 161 Augen (49%) eine Verbesserung des Visus erreicht werden: 39 Augen (24,2%) verbesserten sich um mehr als 15 Buchstaben und 40 Augen (24,8%) um mehr als 5 Buchstaben. Stabile Visuswerte wieder 58 von 161 Augen (36%) auf. Bei 13 von 161 Augen (8,1%) zeigte sich eine leichte Verschlechterung um mehr als 5 Buchstaben und bei 11 Augen (6,8%) eine starke Verschlechterung um mehr als 15 Buchstaben im Vergleich zum Therapiebeginn.

Im 5. Behandlungsjahr zeigten 94 von 161 Augen (58,4%) einen besseren oder stabilen Visus. Davon wurde eine Verbesserung von mehr als 15 Buchstaben bei 33 von 161 Augen (20,5%), eine Verbesserung von mehr als 5 Buchstaben bei 16 von 161 Augen (9,9%) und ein stabiler Visus bei 45 von 161 Augen (28%) erzielt.

Um mehr als 5 Buchstaben verschlechterten sich zu diesem Zeitpunkt 25 von 161 Augen (15,5%). Eine Verschlechterung von mehr als 15 Buchstaben zeigten im 5. Jahr 42 von 161 Augen (26,1%).

Von den 161 Augen wurden 76 Augen über mindestens 8 Jahre beobachtet. Von diesen 76 Augen wiesen 16 Augen (21%) eine Visusverbesserung von mehr als einer Zeile im Vergleich zum Beginn der Therapie auf und bei 21 von 76 Augen (27,6%) zeigten sich stabile Werte. Nach 8 Behandlungsjahren zeigten 7 Augen (9,2%) einen um mehr als 5 Buchstaben schlechteren Visus und 32 Augen (42,1%) einen um mehr als 15 Buchstaben schlechteren Visus.

Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung erzielten 39 von 161 Augen (24,2%) bessere oder stabile Visuswerte (Verbesserung um mehr als 15 Buchstaben: 22 von 161 Augen, 13,7%; Verbesserung um mehr als 5 bis 15 Buchstaben: 16 von 161 Augen, 9,9%). Die restlichen 84 von 161 Augen (52,2%) verloren mehr als 5 ETDRS-Buchstaben (Verschlechterung um mehr als 5 bis 15 Buchstaben: 17 von 161 Augen, 10,6%; Verschlechterung um mehr als 15 Buchstaben: 67 von 161 Augen, 41,6%) (Vogt et al., 2022).

Die Kaplan-Meier-Kurve in **Abbildung 28** zeigt einen anhaltenden Verlust von 5 oder mehr Buchstaben. Im Gegensatz zu **Abbildung 27**, bei dem im Jahr 5 über 40% der Augen einen Visusverlust von mehr als 5 ETDRS-Buchstaben aufwiesen, stellt **Abbildung 28** dar, dass zu diesem Zeitpunkt etwas mehr als 20% der Augen anhaltend 5 oder mehr Buchstaben verloren. Nach dem 5. Beobachtungsjahr lassen sich die dargestellten Ergebnisse durch das vermehrte Ausscheiden bei fehlender Beobachtungszeit nur noch auf eine kleiner werdende Kohorte beziehen. Zu einem anhaltenden Verlust von mindestens 5 Buchstaben kam es bei der Hälfte, der zu diesem Zeitpunkt noch beobachteten Augen nach ca. 9 Jahren.

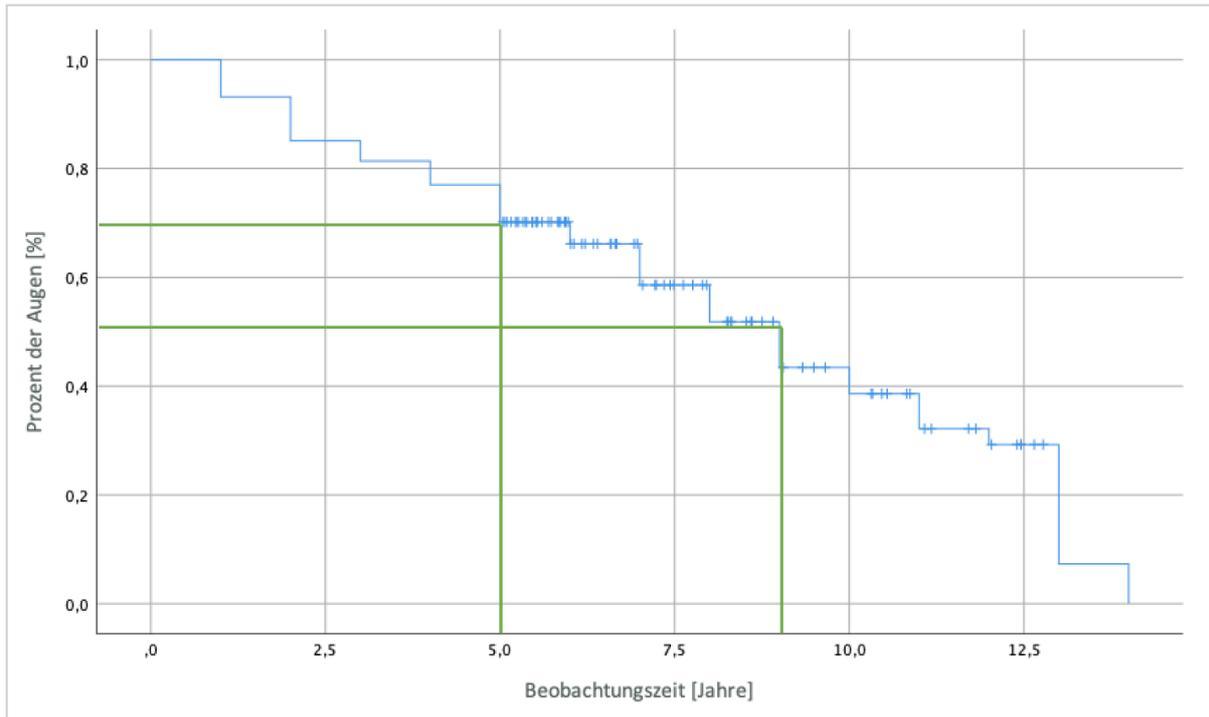


Abbildung 28 Anhaltender Verlust von 5 oder mehr ETDRS-Buchstaben

4.3.2 Visusverlauf in Abhängigkeit vom Visus bei Therapiebeginn

Um den funktionellen Verlauf in Abhängigkeit von dem Visus vor Therapiebeginn darzustellen, wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1: Visus ≥ 70 ETDRS Buchstaben entspricht $\leq 0,3$ LogMAR; Gruppe 2: Visus < 70 ETDRS Buchstaben entspricht $> 0,3$ LogMAR). Dies verdeutlicht **Abbildung 29**.

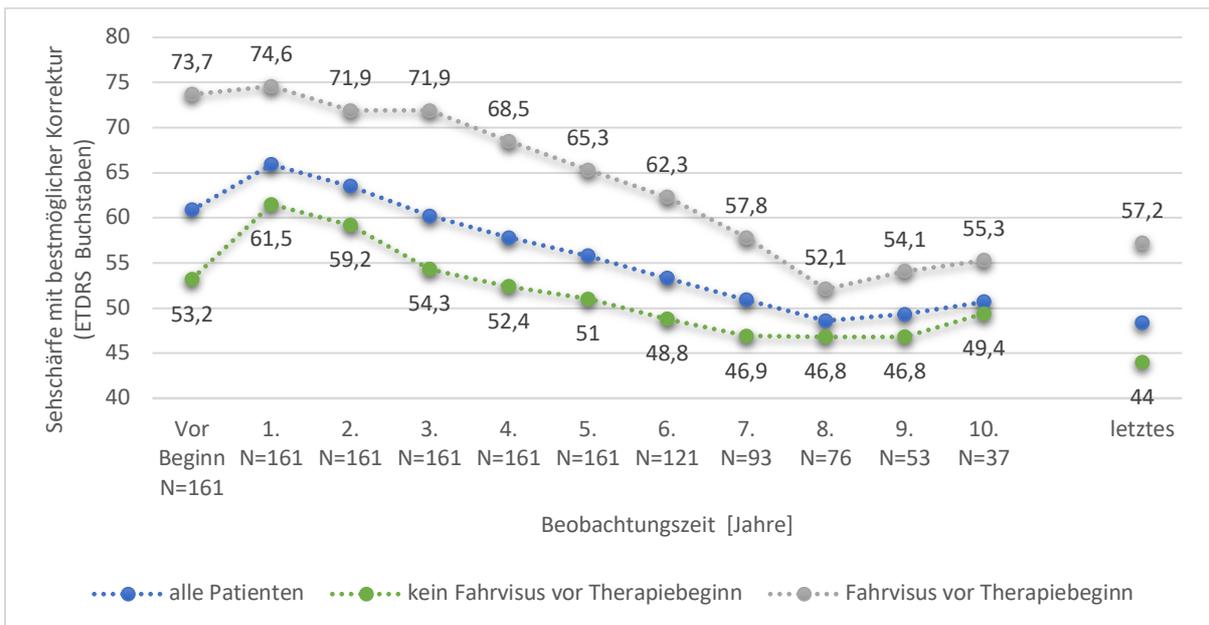


Abbildung 29 Visusverlauf in Abhängigkeit von dem Visus bei Therapiebeginn (modifiziert nach Vogt et al., 2022)

Von den 161 Augen zeigten 54 Augen (33,5%) vor Beginn der Therapie einen Visus von 70 ETDRS Buchstaben oder mehr. Dies stellt die graue Kurve in **Abbildung 29** dar (Gruppe 1). Der durchschnittliche Visus dieser Gruppe lag bei $73,5 \pm 4,8$ Buchstaben (Median 73 Buchstaben, 70 bis 85 Buchstaben). Einen Ausgangsvisus von weniger als 70 Buchstaben zeigten 107 Augen (66,5%) (Gruppe 2) mit einem durchschnittlichen Visus von $53,2 \pm 13,3$ Buchstaben (Median 58 Buchstaben, 0 bis 67 Buchstaben) (grüne Kurve in **Abbildung 29**). Die beiden Gruppen starteten mit einem mittleren Visus-Unterschied von 4 Zeilen (20,53 ETDRS-Buchstaben). Nach 5 Behandlungsjahren betrug der Unterschied 14,32 Buchstaben (Gruppe 1: $65,5 \pm 17,6$ Buchstaben, Median 70,5 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben; Gruppe 2: $51,0 \pm 24,3$ Buchstaben, Median 56 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben) und nach 8 Jahren 5,24 Buchstaben (Gruppe 1: $52,1 \pm 25,6$ Buchstaben, Median 61 Buchstaben, 0 bis 90 Buchstaben; Gruppe 2: $46,8 \pm 23,7$ Buchstaben, Median 49 Buchstaben, 0 bis 80 Buchstaben).

Dieser Visus-Unterschied war in den ersten 7 Beobachtungsjahren signifikant (Mann-Whitney U Test Jahr 1 bis 5, $p < 0,001$, Jahr 6: $p = 0,004$, Jahr 7: $p = 0,027$). In den späteren Beobachtungsjahren war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant, allerdings wurde die Anzahl der Augen, vor allem in Gruppe 1, auch zunehmend kleiner.

Bei der Auswertung der jeweilig letzten erhobenen Visuswerte, zeigte sich wieder ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney U Test, $p = 0,002$) (Vogt et al., 2022).

4.3.3 Vergleich des Visusverlaufs von Partneraugen

Von 36 der 125 Patienten (28,8%) wurden im Verlauf beide Augen behandelt und in diese Studie eingeschlossen. Dementsprechend waren 72 der 161 Augen (44,7%) Partneraugen.

In **Abbildung 30** ist jeweils der durchschnittliche Ausgangsvisus und der Visus zum letzten Beobachtungszeitpunkt von beiden Gruppen dargestellt.

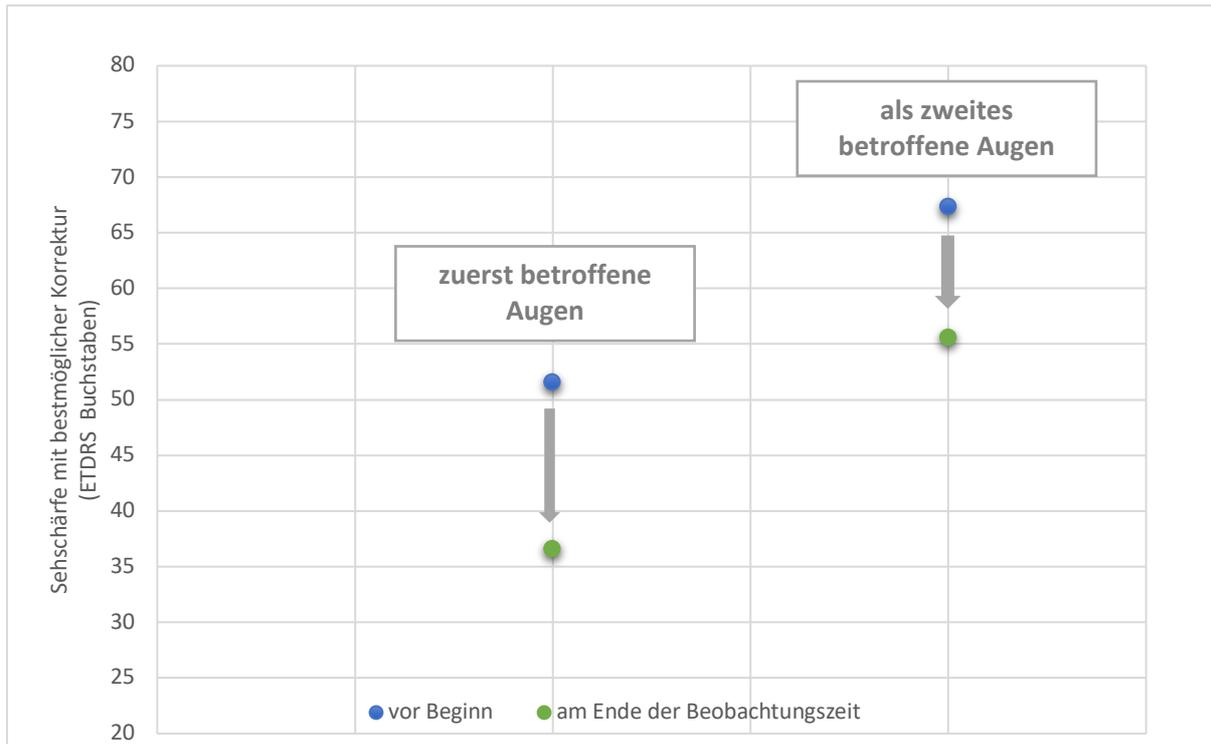


Abbildung 30 Vergleich des Visus zu Therapiebeginn und zum Ende der Beobachtungszeit von Partneraugen (modifiziert nach Deiters et al., 2022)

Die Augen der Patienten, die jeweils zuerst betroffen und behandelt wurden zeigten vor Beginn der Therapie im Mittel einen Visus von $51,5 \pm 17,2$ ETDRS-Buchstaben (Median 54,5 Buchstaben, 10 bis 80 Buchstaben).

Die Partneraugen der Patienten wiesen bei Erstdiagnose mit $67,3 \pm 12,0$ Buchstaben (Median 70 Buchstaben, 20 bis 84 Buchstaben) einen signifikant besseren Ausgangsvisus auf (Mann-Whitney U Test, $p < 0,001$).

Wie in **Abbildung 31** zu sehen ist, behielten die als zweites betroffene Partneraugen über den gesamten Beobachtungszeitraum den durchschnittlich besseren Visus. In den ersten 6 Jahren war dieser Unterschied signifikant (Mann-Whitney U Test, $p < 0,05$). Auch am Ende der Beobachtungszeit zeigten die Partneraugen mit $55,6 \pm 27,5$ Buchstaben (Median 65 Buchstaben, 0 bis 83 Buchstaben) einen signifikant besseren Visus als die zuerst betroffenen Augen ($36,6 \pm 26,0$ Buchstaben, Median 35, 0 bis 85) (Mann-Whitney U Test, $p = 0,002$).

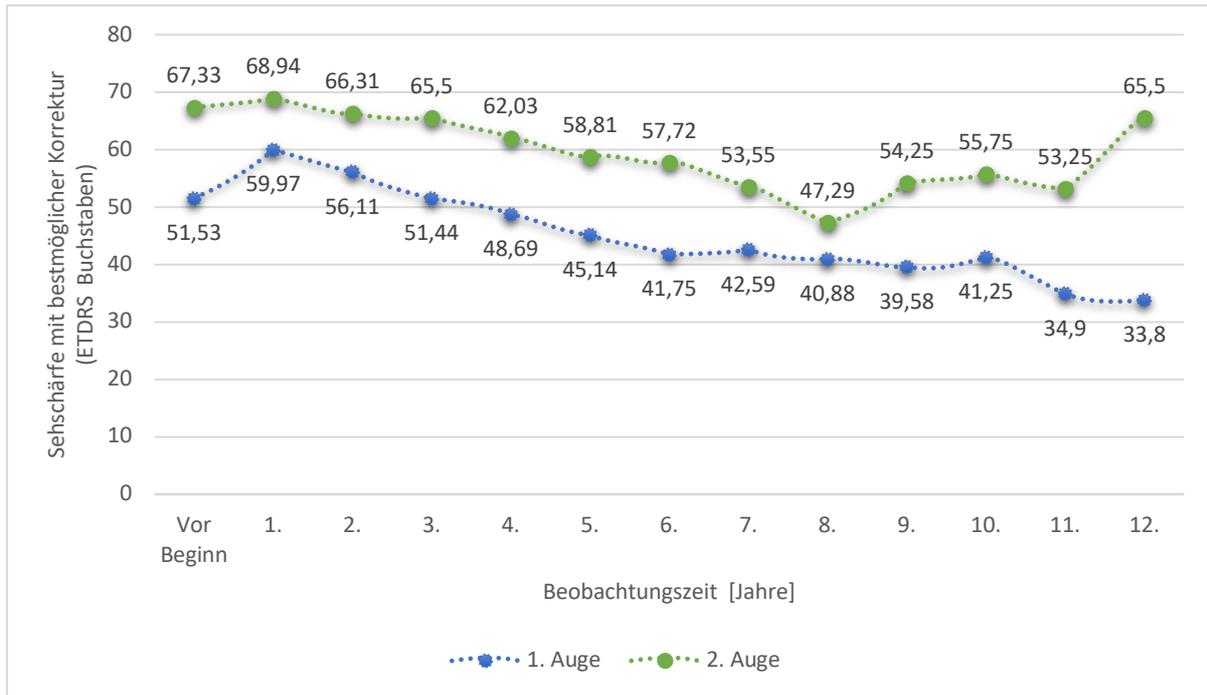


Abbildung 31 Visusverlauf von zuerst betroffenen Augen im Vergleich zu den als zweites betroffenen Partneraugen (modifiziert nach Deiters et al., 2022)

Die Beobachtungszeit der zuerst betroffenen Augen war mit durchschnittlich $109,9 \pm 27,9$ Monaten (Median 110,7 Monate, 65,2 bis 158,2 Monate) signifikant länger als die der Partneraugen ($90,0 \pm 23,0$ Monate, Median 87,3 Monate, 60,78 bis 148,8 Monate) (Mann-Whitney U Test, $p = 0,001$) (Deiters et al., 2022).

4.3.4 Visusverlauf in Abhängigkeit vom Anti-VEGF-Wirkstoff bei Therapiebeginn

In dieser Subgruppen-Analyse wurden 50 der 161 Augen (31,1%) untersucht, die über den gesamten Zeitraum mit dem gleichen Wirkstoff behandelt wurden.

Von diesen 50 Augen erhielten 3 Augen (6%) Bevacizumab (Avastin®), 40 Augen (80%) Ranibizumab (Lucentis®) und 7 Augen (14%) Aflibercept (Eylea®). Die Augen, die Aflibercept erhielten wiesen auf Grund des späteren Zulassungsdatums eine kürzere Beobachtungszeit auf, weshalb der Vergleich der Wirkstoffe in den ersten 5 Jahren untersucht wurde. Dies zeigt

Abbildung 32.

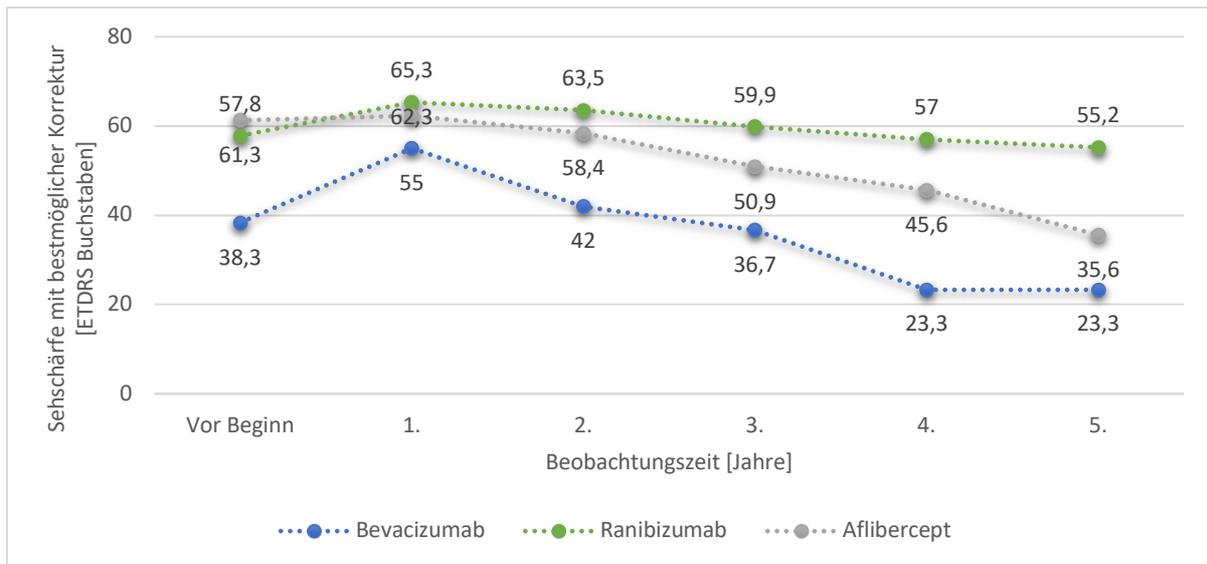


Abbildung 32 Visusverlauf in Abhängigkeit von dem Wirkstoff bei Therapiebeginn
(nur Patienten ohne Wirkstoff-Umstellung)

Der durchschnittliche Visus verbesserte sich in allen Gruppen zunächst im ersten Jahr. Augen, die mit Aflibercept behandelt wurden, zeigten mit $61,3 \pm 10,2$ Buchstaben (Median 64,0 Buchstaben, 44 bis 73 Buchstaben) den besten Ausgangsvisus. Im ersten Jahr kam es zu einer durchschnittlichen Verbesserung von einem Buchstaben auf $62,3 \pm 18,9$ Buchstaben (Median 70 Buchstaben, 25 bis 82 Buchstaben). Mit Ranibizumab behandelte Augen verbesserten sich von $57,8 \pm 18,3$ Buchstaben (Median 60 Buchstaben, 0 bis 81 Buchstaben) auf $65,3 \pm 18,5$ Buchstaben (Median 70 Buchstaben, 15 bis 93 Buchstaben). Mit Bevacizumab behandelte Augen stiegen von $38,3 \pm 20,2$ Buchstaben (Median 50 Buchstaben, 15 bis 50 Buchstaben) auf $55,0 \pm 25,0$ Buchstaben (Median 55,0 Buchstaben, 30 bis 80 Buchstaben) an.

In den darauffolgenden Jahren kam es in allen Gruppen zu einer stetigen Verschlechterung des Visus. Dabei erzielten die mit Ranibizumab behandelten Augen ab dem 1. Jahr durchschnittlich die besten Visuswerte. Am Ende des 5. Jahres zeigte sich in der Ranibizumab-Gruppe ein mittlerer Visus von $55,2 \pm 24,3$ Buchstaben (Median 64,5 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben). Die mit Aflibercept behandelten Augen wiesen einen Visus von $35,6 \pm 31,7$ Buchstaben (Median 35,0 Buchstaben, 0 bis 81 Buchstaben) auf und die mit Bevacizumab behandelten Augen zeigten mit $23,3 \pm 28,4$ Buchstaben (Median 15,0 Buchstaben, 0 bis 55 Buchstaben) den schlechtesten Visus nach 5 Jahren.

Bezogen auf den Ausgangsvisus war dieser Unterschied zwischen den einzelnen Wirkstoffen für den ganzen Beobachtungszeitraum sowohl bei den absoluten Visuswerten (Kruskal-Wallis

H Test, $p = 0,07$ bis $p = 0,682$) als auch bei den ETDRS-Buchstabendifferenzen (Kruskal-Wallis H Test, $p = 0,065$ bis $p = 0,303$) jedoch nicht signifikant.

4.3.5 Visusverlauf bei Patienten mit und ohne Wirkstoff-Umstellung im Verlauf

Die ETDRS-Buchstabenwerte der Gruppe von Augen, die im Verlauf der Therapie auf einen anderen Anti-VEGF-Wirkstoff umgestellt wurden, wird in **Abbildung 33** mit der Gruppe von Augen ohne Umstellung verglichen.

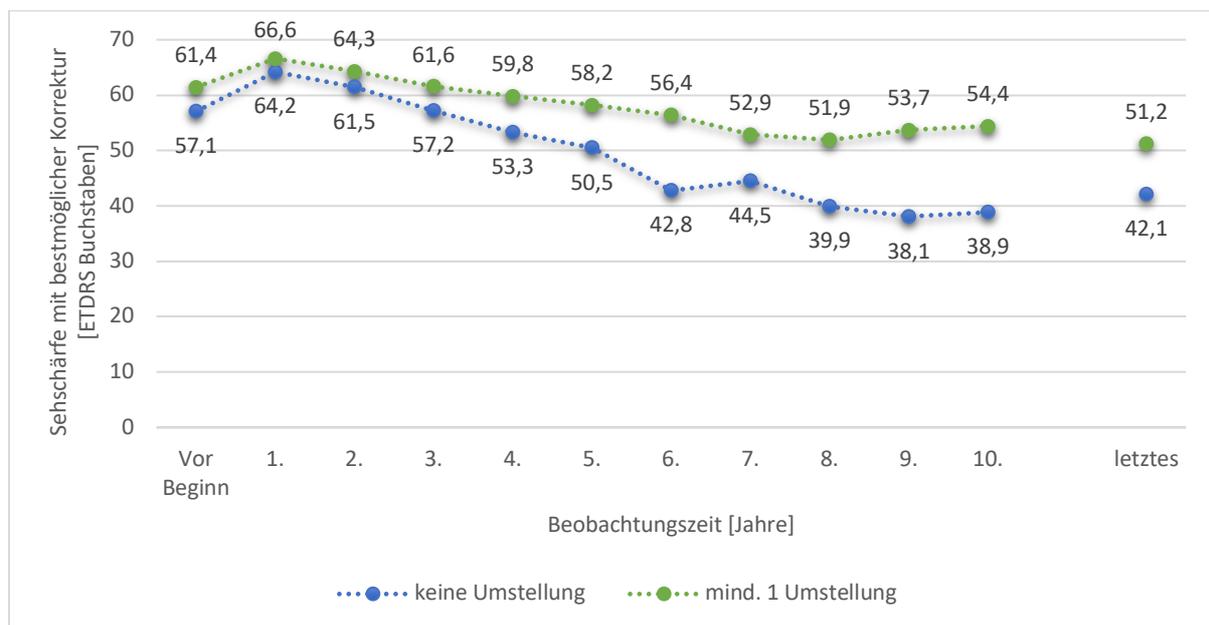


Abbildung 33 Visusverlauf bei Patienten mit und ohne Wirkstoff-Umstellung (modifiziert nach Vogt et al., 2022)

Der Ausgangsvisus der Augen mit Wirkstoff-Umstellung lag mit $61,4 \pm 13,0$ Buchstaben (Median 64,0 Buchstaben, 10 bis 85 Buchstaben) über dem Visus der Gruppe ohne Wirkstoff-Wechsel ($57,1 \pm 17,9$ Buchstaben, Median 60,0 Buchstaben, 0 bis 81 Buchstaben). Dieser Unterschied war nicht signifikant (Mann-Whitney U Test, $p = 0,222$).

In beiden Gruppen kam es im ersten Behandlungsjahr zu einer Verbesserung des Visus (mit Wirkstoff-Wechsel: $66,6 \pm 12,5$ Buchstaben, Median 70,0 Buchstaben, 32 bis 87 Buchstaben; ohne Wirkstoff-Wechsel: $64,2 \pm 18,7$ Buchstaben, Median 70 Buchstaben, 15 bis 93 Buchstaben). Über den gesamten Beobachtungszeitraum zeigten die Augen mit Wirkstoff-Umstellung einen besseren Visus. In den ersten 5 Beobachtungsjahren war dieser Unterschied nicht signifikant (Mann-Whitney U Test, $p = 0,163$ bis $p = 0,864$). Am Ende des 6. Jahres zeigte die Gruppe mit Wirkstoff-Wechsel mit einem Unterschied von durchschnittlich

13,6 Buchstaben einen signifikant besseren Visus (mit Wirkstoff-Wechsel: $56,4 \pm 22,1$ Buchstaben, Median 62,0 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben, ohne Wirkstoff-Wechsel: $42,8 \pm 27,5$ Buchstaben, Median 43,5 Buchstaben, 0 bis 84 Buchstaben) (Mann-Whitney U Test, $p = 0,024$).

Auch in Jahr 8 (Mann-Whitney U Test, $p = 0,046$), in Jahr 9 (Mann-Whitney U Test, $p = 0,025$), in Jahr 10 (Mann-Whitney U Test, $p = 0,029$) und in Jahr 11 (Mann-Whitney U Test, $p = 0,004$) war dieser Unterschied signifikant.

Bei der jeweils letzten dokumentierten Nachbeobachtung bestand ein mittlerer Unterschied der Sehschärfe von 9 ETDRS-Buchstaben zwischen den Gruppen (mit Wirkstoff-Wechsel: $51,2 \pm 24,2$ Buchstaben, Median 60,0 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben; ohne Wirkstoff -Wechsel: $42,1 \pm 27,9$ Buchstaben, Median 49,0 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben) (Mann-Whitney U Test, $p = 0,074$).

Die Anzahl der IVOMs unterschied sich im ersten Beobachtungsjahr nicht signifikant in den beiden Gruppen (mit Wirkstoff -Wechsel: $5,53 \pm 2,2$ IVOMs, Median 6,0 IVOMs, 1 bis 12 IVOMs, ohne Wirkstoff -Wechsel: $4,9 \pm 2,1$ IVOMs, Median 4 IVOMs, 1 bis 12 IVOMs) (Mann-Whitney U Test, $p = 0,059$). Nach 5 Jahren, sowie zum Ende der jeweiligen Beobachtungszeit erhielt die Gruppe mit Wirkstoff -Wechsel kumulativ signifikant mehr IVOMs (mit Wirkstoff -Wechsel: nach 5 Jahren: $20,0 \pm 11,0$ IVOMs, Median 17 IVOMs, 3 bis 44 IVOMs; zum Ende der Beobachtungszeit: $33,2 \pm 16,6$ IVOMs, Median 32 IVOMs, 4 bis 69 IVOMs, ohne Wirkstoff -Wechsel: nach 5 Jahren: $14,1 \pm 10,4$ IVOMs, Median 11,5 IVOMs, 3 bis 50 IVOMs; zum Ende der Beobachtungszeit: $20,0 \pm 14,8$ IVOMs, Median 15,5 IVOMs, 3 bis 61 IVOMs) (Mann-Whitney U Test, $p < 0,001$) (Vogt et al., 2022).

Zu dem Zeitpunkt der letzten Beobachtung waren auf Grund einer aktiven nAMD noch 74 Augen (66,7 %) unter IVOM-Therapie in der Gruppe mit Wirkstoff-Wechsel und 27 Augen (54 %) in der Gruppe ohne Wirkstoff -Wechsel (Chi-Quadrat, $p = 0,124$).

4.3.6 Visusverlauf in Abhängigkeit von der Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen

Wie bereits eingangs beschrieben, belief sich die mittlere Anzahl an IVOMs im ersten Behandlungsjahr auf $5,3 \pm 2,2$ IVOMs (Median 5 IVOMs, 1 bis 12 IVOMs). Die 81 Augen (50,3%), die ≤ 5 IVOMs erhielten, zeigten einen Visusgewinn im ersten Behandlungsjahr von $5,7 \pm$

12,3 Buchstaben (Median 4 Buchstaben, -25 bis 44 Buchstaben). Die übrigen 80 Augen (49,7%) mit > 5 IVOMs verbesserten sich um $5,9 \pm 12,9$ Buchstaben (Median 7 Buchstaben, -27 bis 50 Buchstaben) (Mann-Whitney-Test, $p = 0,614$).

Die Anzahl der Augen, die ≥ 8 IVOMs erhielten, lag bei 26 Augen (16,1%). Diese Augen zeigten im Vergleich zu den anderen Augen einen höheren Visusgewinn im ersten Behandlungsjahr (Augen mit ≥ 8 IVOMs: $9,2 \pm 13,1$ Buchstaben, Median 8,5 Buchstaben, -16 bis 50 Buchstaben; Augen mit < 8 IVOMs $5,1 \pm 12,4$ Buchstaben, Median 5 Buchstaben, -27 bis 44 Buchstaben). Der Unterschied war nicht signifikant (Mann-Whitney-Test, $p = 0,222$) (Vogt et al., 2022).

4.4 Auswertung des morphologischen Verlaufs

Für die Auswertung des morphologischen Verlaufs musste mindestens ein SD-OCT vor Therapiebeginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes vorliegen. Zusätzlich wurden jährliche SD-OCTs für die Bestimmung der zentralen Retinadicke ausgewertet. Diese Daten lagen bei 90 der 161 Augen (55,9%) vor.

4.4.1 Befunde bei Therapiebeginn

Vor Beginn der Therapie mit VEGF-Inhibitoren wurden die SD-OCTs der Patienten auf das Vorhandensein von verschiedenen morphologischen Kriterien untersucht.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Verteilung der morphologischen Kriterien vor Therapiebeginn.

Bei den meisten Augen konnten klassische Drusen (74,4%), retikuläre Pseudodrusen (71,9%), intraretinale (73,3%) oder subretinale (83,3%) Flüssigkeit, fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebungen (93,3%) oder hyperreflektive Foci (88,9%) nachgewiesen werden. Etwas weniger oft zeigten sich subretinales hyperreflektives Material (60%) und seröse (41,1%) oder drusenoide (54,4%) Pigmentepithelabhebungen. Bei nur sehr wenigen Augen konnten ein Riss des Pigmentepithels (RIP) (3,3%), äußere Retina-Tubuli (1,1%) oder eine subretinale Fibrose (5,6%) nachgewiesen werden. **Abbildung 19** zeigte bereits einen typischen Befund eines therapienaiven Auges mit unterschiedlichen morphologischen Kriterien.

Morphologische Kriterien	N von 90 Augen (%)	
	Vorhanden	Nicht vorhanden
Klassische Drusen	67 (74,4%)	23 (25,6%)
Retikuläre Pseudodrusen	64 (71,9%)	25 (28,1%)
Intraretinale Flüssigkeit	66 (73,3%)	24 (26,7%)
Subretinale Flüssigkeit	75 (83,3%)	15 (16,7%)
Subretinales hyperreflektives Material	54 (60%)	36 (40%)
Fibrovaskuläre PED	84 (93,3%)	6 (6,7%)
Seröse PED	37 (41,1%)	53 (58,9%)
Drusenoide PED	49 (54,4%)	41 (45,6%)
Riss des RPEs	3 (3,3%)	87 (96,7%)
Hyperreflektive Foci	80 (88,9%)	10 (11,1%)
Äußere Retina-Tubuli	1 (1,1%)	89 (98,9%)
Subretinale Fibrose	5 (5,6%)	84 (94,4%)

Table 3 Morphologische Kriterien bei Therapiebeginn (PED = Pigmentepithelabhebung, RPE = retinales Pigmentepithel)

Bei der Beurteilung des Verlustes von Pigmentepithel- und Photorezeptorzellen im Bereich der Makula wurde zwischen keiner, inkompletter oder kompletter makulärer Atrophie unterschieden. Zu Beginn der Therapie konnte bei dem größten Teil der Patienten noch keine Atrophie beobachtet werden (74 von 90 Augen, 82,2%). Bei 13 von 90 Augen (14,4%) lag bereits eine inkomplette Atrophie vor und bei 3 von 90 Augen (3,3%) eine komplette Atrophie.

Abbildung 34 stellt den durchschnittlichen Visus der Augen bei Vorhandensein bzw. Abwesenheit der untersuchten morphologischen Kriterien dar.

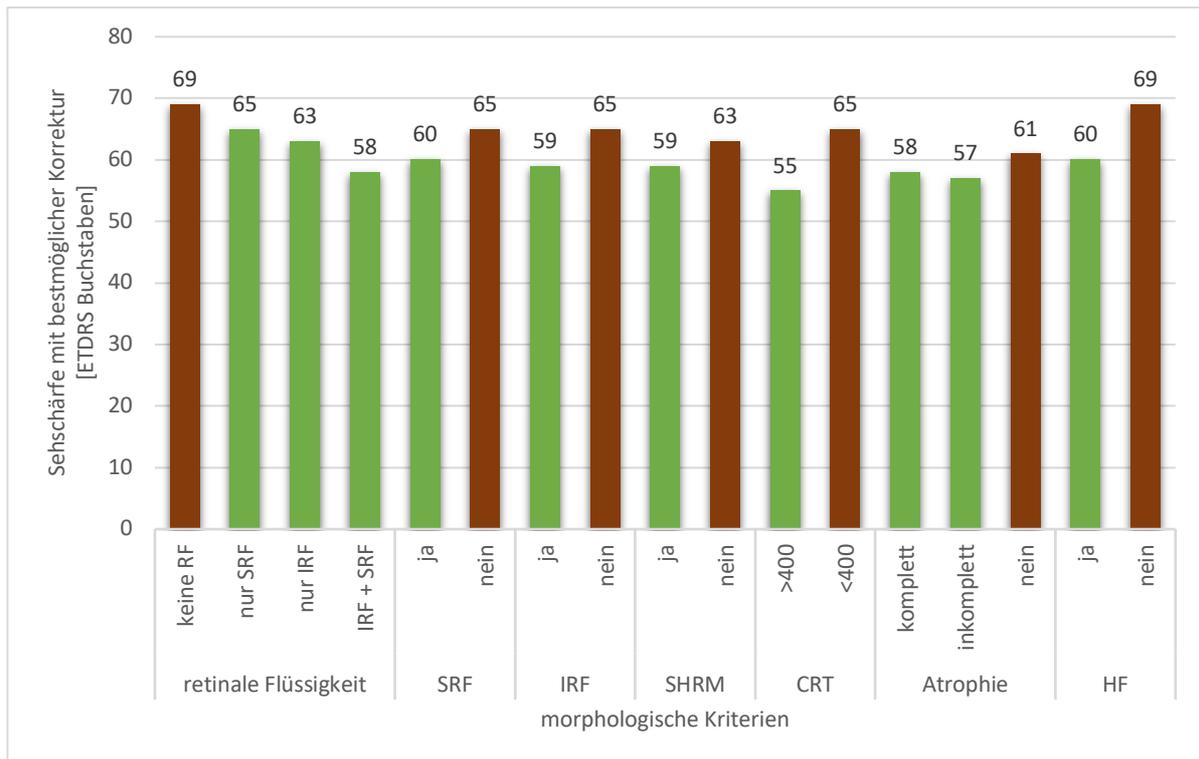


Abbildung 34 Visus vor Therapiebeginn aufgeteilt nach den verschiedenen untersuchten morphologischen Kriterien (RF = retinale Flüssigkeit, SRF = subretinale Flüssigkeit, IRF = intraretinale Flüssigkeit, SHRM = subretinales hyperreflektives Material, CRT = zentrale Retinadicke, HF = hyperreflektive Foci)

Es zeigte sich, dass der Visus jeweils besser war, wenn die oben genannten Kriterien nicht vorhanden waren. Bei den Merkmalen „intraretinale Flüssigkeit“ und „subretinales hyperreflektives Material“ war dieser Unterschied signifikant. War bei Patienten keine intraretinale Flüssigkeit vorhanden, zeigte sich durchschnittlich ein Visus von $65,5 \pm 16,0$ Buchstaben (Median 65,0 Buchstaben, 10 bis 85 Buchstaben). Im Vergleich dazu lag bei vorhandener intraretinaler Flüssigkeit der Visus bei $58,8 \pm 14,4$ Buchstaben (Median 60,0 Buchstaben, 0 bis 79 Buchstaben) (Mann-Whitney U Test, $p = 0,027$).

Augen ohne subretinales hyperreflektives Material zeigten mit einem Visus-Unterschied von im Mittel 4,2 Buchstaben im Vergleich zu Augen mit subretinalem hyperreflektivem Material einen signifikant besseren Visus (mit SRHM: $63,1 \pm 16,7$ Buchstaben, Median 65,0 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben; ohne SRHM: $58,9 \pm 13,8$ Buchstaben, Median 60,0 Buchstaben, 10 bis 84 Buchstaben) (Mann-Whitney U Test, $p = 0,035$).

In der folgenden Auswertung wurde das Vorhandensein von retinaler Flüssigkeit noch genauer differenziert. Es wurden Augen untersucht, die keine intra- und/ oder subretinale Flüssigkeit

aufwiesen im Vergleich zu Augen, bei denen intra- und/ oder subretinale Flüssigkeit diagnostiziert wurde. Den besten Visus zeigten Augen ohne jegliche retinale Flüssigkeit ($68,8 \pm 9,3$ Buchstaben, Median 68,0 Buchstaben, 59 bis 84 Buchstaben). Den schlechtesten Visus zeigten Augen, die sowohl intra- als auch subretinale Flüssigkeit aufwiesen ($58,1 \pm 15,2$ Buchstaben, Median 60,0 Buchstaben, 0 bis 78 Buchstaben). Dieser Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen war jedoch nicht signifikant (Kruskal-Wallis H Test, $p = 0,145$) (Vogt et al., 2022).

4.4.2 Befunde am Ende des Beobachtungszeitraum

Entsprechend des Vorgehens bei Therapiebeginn, wurden die jeweils letzten verfügbaren SD-OCTs der Augen auf dieselben Kriterien untersucht. Die Kriterien „klassische Drusen“ und „retikuläre Pseudodrusen“ wurden allerdings nicht erneut erhoben. **Tabelle 4** gibt einen Überblick.

Morphologische Kriterien	N von 90 Augen (%)	
	Vorhanden	Nicht vorhanden
Intraretinale Flüssigkeit	52 (57,8%)	38 (42,2%)
Subretinale Flüssigkeit	17 (18,9%)	73 (81,1%)
Subretinales hyperreflektives Material	6 (6,7%)	84 (93,3%)
Fibrovaskuläre PED	58 (64,4%)	32 (35,6%)
Seröse PED	6 (6,7%)	84 (93,3%)
Drusenoide PED	50 (55,6%)	40 (44,4%)
Riss des RPEs	6 (6,7%)	84 (93,3%)
Hyperreflektive Foci	80 (88,9%)	10 (11,1%)
Äußere Retina-Tubuli	16 (17,8%)	74 (82,2%)
Subretinale Fibrose	74 (82,2%)	16 (17,8%)

Tabelle 4 morphologische Kriterien am Ende der Beobachtungszeit
(PED = Pigmentepithelabhebungen, RPE = retinales Pigmentepithel)

Am Ende der Beobachtungszeit zeigten die meisten Augen eine subretinale Fibrose (74 von 90 Augen, 82,2%). Nur bei 16 von 90 Augen (17,8%) zeigte sich weiterhin keine makuläre

Atrophie. Eine inkomplette Atrophie wiesen 45 von 90 Augen (50%) auf und eine komplette Atrophie 29 von 90 Augen (32,2%). Des Weiteren wurden intraretinale Flüssigkeit bei 57,8%, eine fibrovaskuläre Pigmentepithelabhebung bei 64,4, eine drusenoide Pigmentepithelabhebung bei 55,6% und hyperreflektive Foci bei 88,9% nachgewiesen.

Selten wurde subretinale Flüssigkeit (18,9%), subretinales hyperreflektives Material (6,7%) oder eine seröse Pigmentepithelabhebungen (6,7%) beobachtet.

Das Auftreten von äußeren Retina-Tubuli nahm im Vergleich zu den Ausgangsbefunden von 1,1% auf 17,8% zu.

In **Abbildung 35** ist ein therapiertes linkes Auge mit subretinaler Fibrose bei nAMD zu sehen. Auf der linken Seite ist die Infrarotaufnahme des Fundus und auf der rechten Seite der SD-OCT-Scan dargestellt.

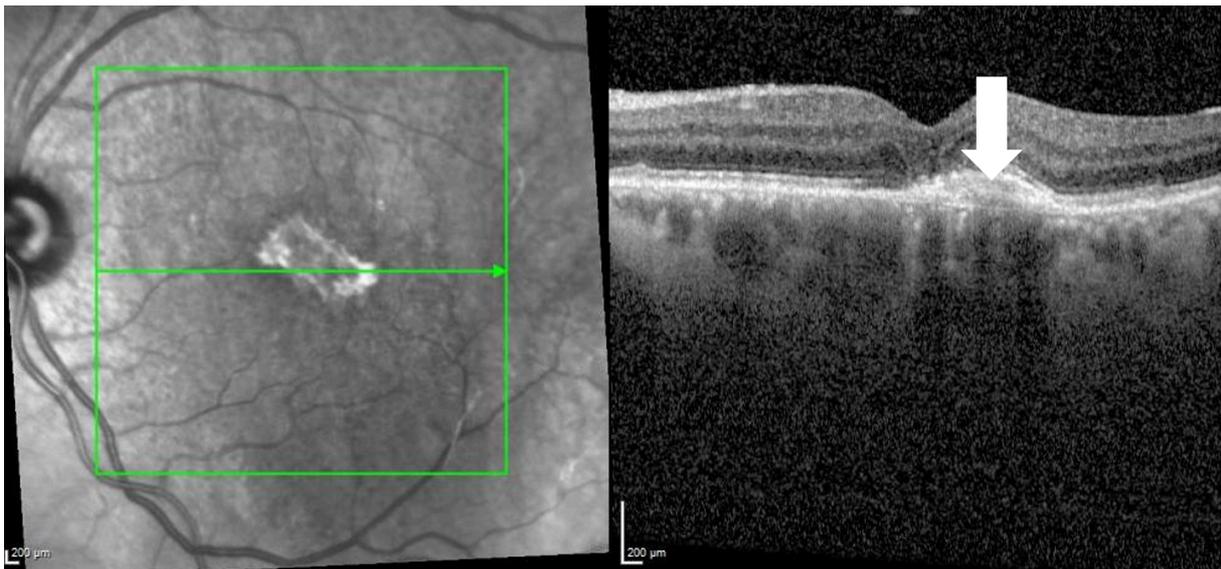


Abbildung 35 Subretinale Fibrose (weißer Pfeil) eines behandelten Auges mit nAMD (aus dem Archiv der Klinik)

Bei funktioneller Korrelation zeigte sich bei dem Vorhandensein bzw. der Abwesenheit von subretinaler und/ oder intraretinaler Flüssigkeit, subretinalem hyperreflektivem Material und hyperreflektiven Foci kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney U Test, $p = 0,209$ bis $p = 0,974$).

Augen, bei denen keine makuläre Atrophie (Kruskal-Wallis Test, $p < 0,001$) oder keine äußeren Retina-Tubuli (Mann-Whitney U Test, $p = 0,015$) im SD-OCT nachweisbar waren, erzielten jedoch signifikant bessere ETDRS-Buchstaben-Werte. Lag keine makuläre Atrophie vor, war

der mittlere Visus bei $67,0 \pm 13,5$ Buchstaben (Median 70,0 Buchstaben, 38 bis 85 Buchstaben). Bei inkompletter Atrophie war der Visus bei $59,5 \pm 20,7$ Buchstaben (Median 65,0 Buchstaben, 10 bis 85 Buchstaben) und bei kompletter Atrophie bei $37,6 \pm 26,8$ Buchstaben (Median 42,0 Buchstaben, 0 bis 80 Buchstaben). Eine makuläre Atrophie lag nicht signifikant häufiger bei Augen mit einer hohen Anzahl (>30 IVOMs) oder einer niedrigeren Anzahl an IVOMs (≤ 30 IVOMs) vor (Augen mit >30 IVOMs 34 von 40 Augen, 85%; Augen mit ≤ 30 IVOMs: 40 von 50 Augen, 80%) (Chi-Quadrat, $p = 0,538$).

Augen ohne äußere Retina-Tubuli zeigten einen durchschnittlichen Visus von $57,2 \pm 22,1$ Buchstaben (Median 65,0 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben). Augen mit äußeren Retina-Tubuli wiesen hingegen einen Visus von $37,8 \pm 29,6$ Buchstaben (Median 38,5 Buchstaben, 0 bis 80 Buchstaben) auf.

Bei der genaueren Betrachtung der retinalen Flüssigkeit, zeigten anders als bei der Auswertung der SD-OCTs vor Beginn der Therapie Augen mit subretinaler Flüssigkeit den besten Visus ($67,2 \pm 15,6$ Buchstaben, Median 72,5 Buchstaben, 37 bis 79 Buchstaben). Die anderen drei Gruppen zeigten einen vergleichbaren Visus (keine Flüssigkeit: $53,2 \pm 27,1$ Buchstaben, Median 65 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben; nur intraretinale Flüssigkeit: $51,6 \pm 25,3$ Buchstaben, Median 60 Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben; intra- und subretinale Flüssigkeit: $56,4 \pm 16,7$ Buchstaben, Median 55,0 Buchstaben, 34 bis 81 Buchstaben) (Kruskal-Wallis Test, $p = 0,485$). Bei Augen mit subretinaler Flüssigkeit lag bei 11 von 17 Augen (64,7%) eine makuläre Atrophie vor. Von den 73 Augen ohne subretinale Flüssigkeit zeigten 63 Augen (86,3%) eine makuläre Atrophie. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher, $p = 0,071$) (Vogt et al., 2022).

Die genauen Mittelwerte des Visus beim Vorhandensein bzw. der Abwesenheit der untersuchten morphologischen Kriterien am Ende der Beobachtungszeit werden in **Abbildung 36** dargestellt.

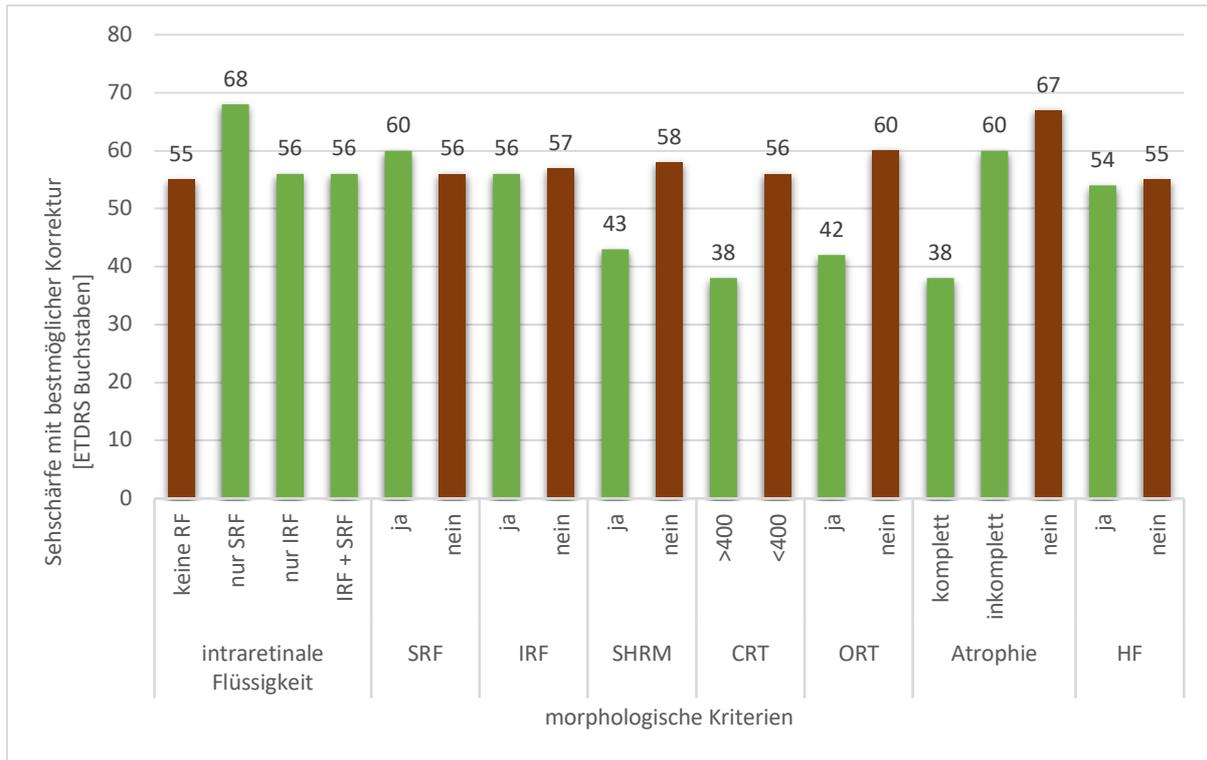


Abbildung 36 Visus zum Ende des Beobachtungszeitraums bei verschiedenen morphologischen Kriterien (RF = retinale Flüssigkeit, SRF = subretinale Flüssigkeit, IRF = intraretinale Flüssigkeit, SHRM = subretinales hyperreflektives Material, CRT = zentrale Retinadicke, ORT = äußere Retina-Tubuli, HF = hyperreflektive Foci)

4.4.3 Zentrale Netzhautdicke im Verlauf

Die zentrale Netzhautdicke wurde jährlich bei den Augen mit vorliegendem SD-OCT bestimmt.

Abbildung 37 stellt den Verlauf der Netzhautdicke über die 8 Beobachtungsjahre dar.

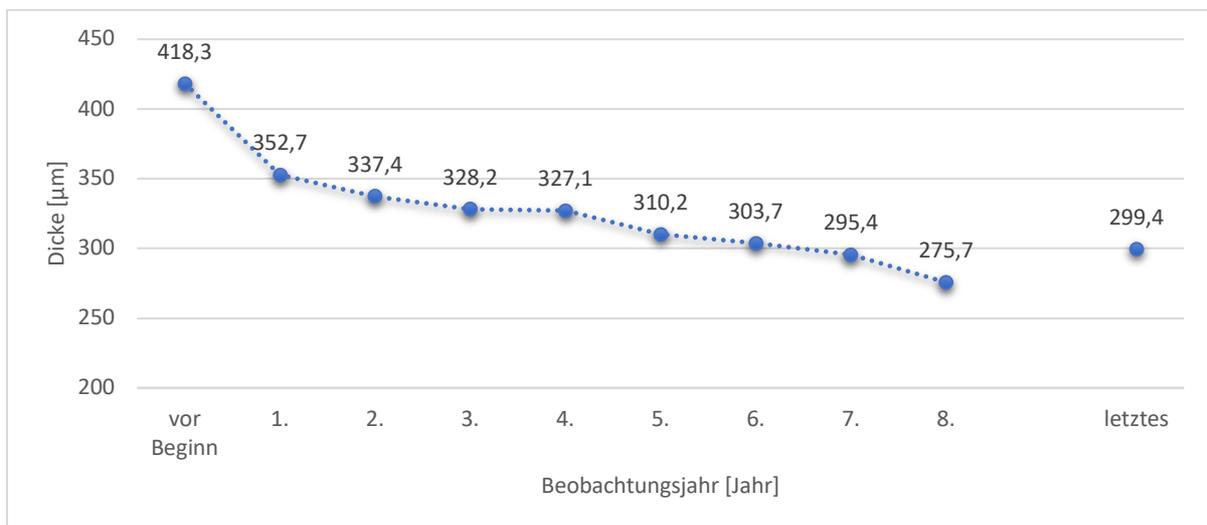


Abbildung 37 Zentrale Netzhautdicke im Langzeitverlauf (modifiziert nach Vogt et al., 2022)

Vor Beginn der Behandlung lag die durchschnittliche Netzhautdicke bei $418,3 \pm 127,3 \mu\text{m}$ (Median $390,5 \mu\text{m}$, 201 bis $925 \mu\text{m}$). In den darauffolgenden Jahren nahm die Netzhautdicke ab und lag am Ende der 8 Beobachtungsjahre im Mittel bei $275,7 \pm 45,2 \mu\text{m}$ (Median $267,0 \mu\text{m}$, 223 bis $356 \mu\text{m}$).

Die größte Dicken-Abnahme erfolgte mit $65,6 \mu\text{m}$ im ersten Behandlungsjahr.

Wie in **Abbildung 34** und **Abbildung 36** zu erkennen, zeigten Augen mit dünnerer zentraler Netzhaut ($< 400 \mu\text{m}$) sowohl bei Therapiebeginn als auch zum Ende der Beobachtungszeit einen besseren Visus.

Vor Therapiebeginn lag der durchschnittliche Visus von Patienten mit einer zentralen Netzhautdicke von $< 400 \mu\text{m}$ bei $65,0 \pm 10,8$ Buchstaben (Median $65,0$ Buchstaben, 34 bis 84 Buchstaben). Augen mit einer zentralen Netzhautdicke von $> 400 \mu\text{m}$ wiesen einen Visus von $55,3 \pm 17,7$ Buchstaben (Median $59,0$ Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben) auf. Dieser Unterschied war signifikant (Mann-Whitney U Test, $p = 0,003$).

Am Ende der Beobachtungszeit war der Unterschied ebenfalls signifikant ($< 400 \mu\text{m}$: $55,7 \pm 24,1$ Buchstaben, Median $65,0$ Buchstaben, 0 bis 85 Buchstaben; $> 400 \mu\text{m}$: $38,3 \pm 24,4$ Buchstaben, Median $42,5$ Buchstaben, 0 bis 79 Buchstaben) (Mann-Whitney U Test, $p = 0,029$) (Vogt et al., 2022).

5 Diskussion

Bei den hier vorgestellten Ergebnissen handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie von 161 Augen mit nAMD von 125 Patienten mit einer kontinuierlichen Nachbeobachtungszeit von im Mittel 8,2 Jahren nach der ersten Anti-VEGF-IVOM. Unsere Daten konnten zeigen, dass mit einer individuellen therapeutischen Führung auch über eine lange Behandlungsdauer von über 5 Jahren gute funktionelle Ergebnisse erreicht wurden. Mehrere Parameter und Behandlungsstrategien erwiesen sich als prognostisch günstig und sollen im Folgenden näher erläutert und diskutiert werden.

Zunächst wird der funktionelle Verlauf über die Beobachtungszeit erläutert und mit den Ergebnissen der Zulassungsstudien sowie anderer Real-life-Verläufe verglichen und Ursachen für Unterschiede diskutiert. Anschließend werden Subgruppen mit signifikant besseren bzw. schlechteren funktionellen Verläufen herausgearbeitet und näher beschrieben. Zuletzt wird auf die durchschnittliche Anzahl an Anti-VEGF-IVOMs sowie den in der Literatur viel diskutierten Einfluss von Anti-VEGF auf die Entwicklung einer Atrophie und auf allgemeine morphologische Veränderungen eingegangen.

5.1 Funktioneller Verlauf

In unserer Analyse zeigte sich im ersten Behandlungsjahr eine durchschnittliche Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe von 5,8 Buchstaben (Vogt et al., 2022).

Dies entspricht den Ergebnissen anderer Real-life-Studien. Die Ergebnisse einer Studie von Wecker et al. waren mit einem Visusanstieg von 5,2 Buchstaben bei 1661 retrospektiv ausgewerteten Augen im ersten Behandlungsjahr vergleichbar mit unseren erhobenen Daten (Wecker et al., 2017). In einer erst kürzlich retrospektiv ausgewerteten Datenbankanalyse von 49 485 Augen zeigte sich im ersten Behandlungsjahr sogar nur eine Visusverbesserung von einem Buchstaben (Ciulla, Hussain, Pollack, & Williams, 2020).

In den RCTs der jeweiligen Anti-VEGF-Wirkstoffe wurde verglichen zu unserer Studie und den anderen Real-life-Studien eine höhere initiale Visusverbesserung beobachtet. In den Zulassungsstudien für Ranibizumab kam es im ersten Behandlungsjahr in der MARINA-Studie zu einem mittleren Visusgewinn von 7,2 Buchstaben (Rosenfeld et al., 2006) und in der ANCHOR-Studie von 11,3 Buchstaben (Brown et al., 2006). Für Bevacizumab wurden ähnliche

Ergebnisse erzielt. Unter 2-monatlichen IVOMs von Bevacizumab nach initialem Upload mit 3 monatlichen IVOMs wurde eine Visusverbesserung von 7,9 Buchstaben erzielt. Unter monatlichen Bevacizumab-IVOMs ergab sich eine Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe von 10,9 Buchstaben (Heier et al., 2012).

Diese deutlich hinter den RCTs zurückbleibenden Visusergebnisse im ersten Behandlungsjahr unter Real-life-Bedingungen betonen die Wichtigkeit der Darstellung realer Behandlungsverläufe und den Einfluss verschiedener Ausgangssituationen und Studiendesigns. Ersichtlich wird dies beispielsweise beim Vergleich der bestkorrigierten Sehschärfe vor Therapiestart. So lag in unserer Kohorte eine mittlere Ausgangsvisus von 60 Buchstaben vor. In der MARINA-Studie lag diese bei 53 Buchstaben (Rosenfeld et al., 2006). Eine Subgruppen-Analyse unserer Kohorte bestätigte, dass der im ersten Jahr zu erreichende Visugewinn stark vom Visus vor Therapiestart abhängt. Daher lassen sich die Ergebnisse nur bedingt miteinander zu vergleichen. Auf den detaillierten Visusverlauf in Abhängigkeit vom Visus bei Therapiebeginn wird später nochmal näher eingegangen.

In den weiteren Behandlungsjahren konnte in unserer Kohorte die erreichte Visusverbesserung nicht beibehalten werden und es kam zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des Visus. Nach der initialen Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe auf 65,9 Buchstaben im ersten Jahr kam es zu einer Abnahme des Visus auf 55,8 Buchstaben nach 5 Jahren, auf 50,9 Buchstaben nach 7 Jahren und auf 48,6 Buchstaben nach 8 Jahren. Definiert als Verschlechterung von > 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangsvisus, wiesen damit nach 5 Jahren 26% der Augen, nach 7 Jahren 37% der Augen und nach 8 Jahren 42% der Augen eine schwere Visusverschlechterung auf. In den danach folgenden Jahren blieb der Visus mit ca. 50 Buchstaben stabil (Vogt et al., 2022).

Vergleichbare andere Langzeitstudien zeigten übereinstimmende Ergebnisse. Wecker et al. beschrieben in ihrer Kohorte eine schwere Verschlechterung der Sehschärfe bei 34% der Augen nach 5 Jahren (Garweg et al., 2018; Wecker et al., 2017). Garweg et al. berichteten bei ca. 30% der Augen nach 5 Jahren von einer schweren Visusverschlechterung (Garweg et al., 2018). Eine weitere Auswertung einer Real-life-Studie von Keenan et al. zeigte eine Verschlechterung des Visus um 1,5 bis 2 Buchstaben pro Jahr über einen Zeitraum von 5 Jahren (Keenan et al., 2020). Dies entspricht der Abnahme der Sehschärfe um im Mittel 10 Buchstaben in 5 Jahren in unserer Studie (Vogt et al., 2022).

Der Vergleich der nachfolgenden Behandlungsjahre von Real-life-Daten und RCTs ergab übereinstimmende Ergebnisse. Die Auswertung der Langzeitergebnisse der Patienten, die in den Zulassungsstudien ANCHOR und MARINA und in der darauffolgenden Verlängerungsstudie HORIZON behandelt wurden, erfolgte im Rahmen der SEVEN-UP-Studie. In dieser Studie zeigte sich nach 7 Jahren bei 34% der Augen eine schwere Visusverschlechterung (Rofagha, Bhisitkul, Boyer, Sadda, & Zhang, 2013).

Eine Erklärung für die ähnlichen Ergebnisse des Visus in den folgenden Behandlungsjahren von RCTs und Real-life-Setting könnte in der Morphologie liegen. Bekannt ist nämlich, dass im Verlauf der Erkrankung trotz Therapie morphologische Veränderungen, wie die Ausbildung einer subretinalen Fibrose oder einer geografischen Atrophie eine zunehmende visusmindernde Rolle spielen (Jaffe et al., 2019). Darüber hinaus war ab dem 5. Behandlungsjahr, nach Abschluss der HORIZON-Studie, in der SEVEN-UP-Studie die Injektionshäufigkeit reduziert, was ebenso einen Einfluss haben könnte (Rofagha et al., 2013; Singer et al., 2012).

Es lässt sich festhalten, dass sich im ersten Behandlungsjahr unter intravitrealer Therapie mit Anti-VEGF eine deutliche Visusverbesserung zeigte. In den nachfolgenden Jahren kam es trotz Therapiefortführung zu einer kontinuierlichen Visusverschlechterung bei den untersuchten Patienten. Aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien, verschiedener Behandlungsschemata und anderer vom Gesundheitssystem abhängiger Faktoren ergeben sich inhomogene Ergebnisse vorliegender Studien zum funktionellen Verlauf, wodurch die Vergleichbarkeit der Studien untereinander nicht in allen Ebenen gegeben ist (Vogt et al., 2022).

5.1.1 Visusverlauf in Abhängigkeit vom Visus bei Therapiebeginn

Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass sowohl der Visusgewinn im ersten Behandlungsjahr als auch der weitere funktionelle Verlauf in den folgenden Beobachtungsjahren signifikant vom Ausgangsvisus vor Therapiestart abhing.

Die Einteilung in die beiden verglichenen Gruppen erfolgte gemäß der in der deutschen Fahrerlaubnis-Verordnung festgelegten Mindest-Sehschärfe von 0,5 (entspricht 0,3 LogMAR bzw. 70 ETDRS Buchstaben) zur Kfz-Tauglichkeit von Fahrzeugen der Klasse B. Diese Grenze

wurde ausgewählt, da das Unterschreiten der Mindestanforderung oftmals eine bedeutende reduzierte Lebensqualität mit sich bringt (Bron et al., 2010).

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Gruppe mit dem besserem Ausgangsvisus bessere funktionelle Ergebnisse über die gesamte Nachbeobachtungszeit erzielte, verglichen mit der Gruppe mit dem schlechterem Ausgangsvisus. Im ersten Behandlungsjahr fiel allerdings auf, dass die Gruppe mit dem besseren Ausgangsvisus mit einem Unterschied von 7,1 Buchstaben einen deutlich geringen Visusgewinn erzielte. Dies könnte jedoch durch einen Deckeneffekt erklärt werden (Vogt et al., 2022).

Damit sind unsere Ergebnisse vergleichbar mit Ergebnissen anderer in der Literatur zu findender Studien zu diesem Thema (Lövestam Adrian, Vassilev, & Westborg, 2019; Veluswamy, Lee, Mirza, & Gill, 2020). Nguyen et al. zeigten ebenfalls eine Korrelation zwischen einer Sehschärfe von über 70 Buchstaben zu Beginn der Therapie mit Anti-VEGF und einem reduzierten Risiko eines anhaltenden Visusverlusts von über 30 Buchstaben (Nguyen et al., 2019).

Die Sehschärfe bei Beginn einer Therapie mit Anti-VEGF ist somit prognostisch wichtig für den Therapieverlauf. Damit unterstreichen unsere Ergebnisse die Wichtigkeit eines prompten Therapiebeginns. Auch in den im Folgenden beschriebenen Verlauf der Partneraugen spiegeln sich diese Ergebnisse wider.

5.1.2 Visusverlauf von Partneraugen

Bei der Auswertung der Subgruppenanalyse der Partneraugen fiel auf, dass die Gruppe mit dem jeweils als zweites betroffenen und diagnostizierten Auge einen signifikant besseren Ausgangsvisus bei Therapiebeginn aufwies. Bei dem jeweiligen Behandlungsbeginn zeigte sich bei 33 der 36 Patienten ein besserer Visus am zweiten diagnostizierten Partnerauge.

Analog zu den anderen Ergebnissen zeigte sich auch in dieser Subgruppenanalyse, dass die Partneraugen über den gesamten Beobachtungszeitraum einen besseren Visus aufwiesen, verglichen zu den zuerst diagnostizierten und betroffenen Augen. Jedoch war auch in der Gruppe der Partneraugen mit dem besserem Ausgangsvisus ein nur geringer initialer Visusgewinn von 1,6 Buchstaben im Vergleich zu 8,4 Buchstaben in der Gruppe der zuerst betroffenen Augen zu beobachten (Deiters et al., 2022).

Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein. In einer Studie von Fasler et. al zeigte sich ein um durchschnittlich 9 Buchstaben besserer Ausgangsvisus bei den als zweites betroffenen

Partneraugen bei Patienten mit bilateraler nAMD. Über die Beobachtungszeit von 2 Jahren erzielten die zuerst diagnostizierten Augen trotz schlechterem Ausgangsvisus einen höheren Visusgewinn, konnten jedoch nicht das Niveau der besseren Partneraugen erreichen (Fasler et al., 2020).

Es kann davon ausgegangen werden, dass der bessere Ausgangsvisus der Partneraugen auf die regelmäßigen Kontrollen, die durch die Behandlung des ersten betroffenen Auges in engmaschigen Abständen erfolgen, zurückzuführen sind. Damit kann eine rechtzeitige Diagnose gestellt und unverzüglich die notwendige Therapie begonnen werden (Deiters et al., 2022). Diese Hypothese lässt sich durch erst kürzlich publizierte Daten stützen. Die Arbeitsgruppe um Lövestam et al. fand heraus, dass die Therapie bei Partneraugen bei einem noch besseren Visus begonnen wurde, wenn das erste Auge sich noch in aktiver Therapie befand und engmaschige Kontrollen erhielt (Lövestam Adrian, Schroeder, & Westborg, 2022). Ein weiterer, nicht zu vernachlässigender Faktor ist die Sensibilität der Patienten für ihre Erkrankung und die damit verbundene frühere Vorstellung beim Augenarzt beim Auftreten von ersten Symptomen zur Einleitung einer Therapie.

5.1.3 Einfluss der unterschiedlichen Anti-VEGF-Wirkstoffe

Die in dieser Studie verwendeten Anti-VEGF-Wirkstoffe waren Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept. Ein Drittel der Augen wurden während der gesamten Beobachtungszeit mit nur einem dieser Wirkstoffe behandelt. Hierbei zeigte sich zwischen den einzelnen Wirkstoffen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der erzielten Visusergebnisse. Dies deckt sich mit in der Literatur beschriebenen Ergebnissen aus den RCTs und dem Real-life-Setting (Martin et al., 2012; Rao et al., 2018).

Die anderen zwei Drittel erhielten durch eine Wirkstoff-Umstellung mehr als einen Wirkstoff. Die Ergebnisse zeigen, dass diese Augen vor allem in den späteren Beobachtungsjahren einen signifikant besseren Visus aufwiesen (Vogt et al., 2022). Dies ist bereits aus anderen Studien bekannt. In der prospektiven SAFARI Studie wurde gezeigt, dass bei unzureichendem Ansprechen auf ein Anti-VEGF-Wirkstoff (in dieser Studie Aflibercept) die Umstellung auf einen anderen Wirkstoff (in dieser Studie Ranibizumab) sich als positiv erwies. Nach dem Switch zeigte sich eine signifikante Abnahme der zentralen Netzhautdicke bei der Mehrheit der Augen. Funktionell wurde bei 60% der Augen eine Stabilisierung oder Verbesserung der

bestkorrigierten Sehschärfe erreicht (Gale et al., 2020). In einer anderen Studie zeigte sich ebenfalls nach Therapie-Umstellung eine funktionelle und morphologische Verbesserung (Spooner et al., 2019).

Diese Ergebnisse bestätigen, dass alle drei Anti-VEGF-Wirkstoffe vergleichbare Visusergebnisse erzielen und betonen, dass die Wirkstoff-Umstellung, unabhängig davon wie der Wechsel erfolgt, ein erneutes Therapieansprechen bei zuvor unzureichendem oder fehlendem Ansprechen erzielen kann.

In unserer Arbeit ist jedoch die direkte Vergleichbarkeit der beiden Gruppen nur begrenzt möglich. Durch die signifikant höhere Anzahl an IVOMs kumulativ nach 5 Jahren und zum Ende der Beobachtungszeit in der Gruppe mit der Wirkstoff-Umstellung ist eine verzerrte Darstellung der Ergebnisse nicht auszuschließen (Vogt et al., 2022). Auf den Einfluss der Anzahl an Anti-VEGF-IVOMs wird daher im Folgenden näher eingegangen.

5.1.4 Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen

In unserer Studie lag im ersten Behandlungsjahr die mittlere Anzahl an IVOMs bei 5,3 IVOMs (Vogt et al., 2022). Der Vergleich des funktionellen Verlaufs von Augen mit > 5 IVOMs und Augen mit ≤ 5 IVOMs im ersten Jahr ergab keinen signifikanten Unterschied im Visusgewinn zwischen den beiden Gruppen. Bei Augen mit ≥ 8 IVOMs ließ sich mit 9,2 Buchstaben ein höherer Visusgewinn im ersten Jahr nachweisen im Vergleich zu Augen mit < 8 IVOMs (5,1 Buchstaben). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant, was an der geringen Anzahl an Augen mit ≥ 8 IVOMs liegen könnte.

Diese Ergebnisse bestätigen bereits publizierte Daten der Literatur. Die Auswertung der Ergebnisse der AURA-Studie ergab, dass im ersten Beobachtungsjahr zur Erhaltung der Ausgangssehstärke $\geq 5,1$ Ranibizumab-IVOMs notwendig waren. Eine Verbesserung der Sehschärfe von ≥ 15 Buchstaben wurde mit $\geq 7,9$ IVOMs erreicht (Holz et al., 2017). In einer Übersichtsarbeit von Wecker et al., welche die Anzahl an IVOMs im ersten Behandlungsjahr im Detail untersuchte, zeigte sich, dass es zwischen 2009 und 2013 zu einem Anstieg der mittleren Anzahl an IVOMs im ersten Behandlungsjahr kam, der mit einem Anstieg des Visusgewinns korrelierte. Ab dem Jahr 2013 blieb die mittlere Anzahl an IVOMs konstant bei ca. 7,5 IVOMs (Wecker et al., 2019).

Daraus lässt sich schließen, dass im ersten Beobachtungsjahr im Mittel 8 IVOMs für ein gutes Outcome notwendig zu sein scheinen. Diese Anzahl ist jedoch je nach individuellem Therapieansprechen äußerst variabel.

Die weitere Auswertung der darauffolgenden Behandlungsjahre zeigte in unserer Kohorte, dass die aktiv therapierten Augen jährlich konstant 4 bis 5,5 IVOMs erhielten (Vogt et al., 2022). Die kumulative Anzahl an IVOMs in unserer Studie ist damit vergleichbar mit den Langzeitergebnissen anderer Studien, bei denen über 10 Jahre etwa 50 IVOMs durchgeführt wurden (Chandra et al., 2020; M. Gillies et al., 2020). Hierbei zeigte sich, dass Augen, die insgesamt mehr IVOMs erhielten, auch in späteren Behandlungsjahren einen signifikant besseren Visus aufwiesen (Chandra et al., 2021). Die höhere Anzahl an IVOMs und der damit einhergehende bessere Visus kann jedoch auch auf die Einführung des T&E-Schemas zurückzuführen sein (M. Gillies et al., 2020). Auch in unserer Kohorte zeigte sich, dass Augen, die im Behandlungsverlauf auf das T&E-Schema umgestellt wurden, signifikant mehr IVOMs erhielten und zum Ende der Beobachtungszeit ein signifikant besseres Visusoutcome aufwiesen (Vogt et al., 2022).

Die notwendige Anzahl an Anti-VEGF-IVOMs ist in der Literatur ein viel diskutiertes Thema. Nicht abschließend geklärt ist, ob eine zu hohe Anzahl an IVOMs die Entstehung einer geografischen Atrophie begünstigt. In einer Vielzahl von Studien wurden ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer geografischen Atrophie und eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der IVOMs und der Wachstumsrate der Atrophiefläche beschrieben (Abdelfattah, Zhang, Boyer, & Sadda, 2016; Grunwald et al., 2014). Eine andere Theorie geht davon aus, dass sich die Spätstadien der nAMD nicht strikt in eine neovaskuläre Form und eine geografische Atrophie einteilen lassen. Viel mehr wird angenommen, dass die geografische Atrophie die natürliche Endstrecke der AMD sein könnte und eine Konversion zur neovaskulären Form im Krankheitsverlauf möglich sei. Für diese Hypothese spricht der hohe Anteil an Augen mit nAMD, die sowohl mit Therapie als auch ohne Therapie eine geografische Atrophie entwickeln (Christakis et al., 2020). Gillies et al. beschrieben in einer prospektiven Studie zur Entwicklung einer geografischen Atrophie bei nach dem T&E-Schema intravitreal injiziertem Ranibizumab im Vergleich zu Aflibercept ein Auftreten von Atrophie in 37% bzw. 32% der Augen nach 2 Jahren. Es zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den verwendeten Anti-VEGF-Wirkstoffen. Innerhalb von zwei Jahren vergrößerte sich die Fläche

einer bestehenden Atrophie unter Therapie mit Ranibizumab um 0,36 mm und unter Therapie mit Aflibercept um 0,28 mm (M. C. Gillies et al., 2020). Damit sprechen die Ergebnisse nicht für ein schnelleres Voranschreiten der Atrophie unter Anti-VEGF-Therapie, verglichen mit Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf, bei denen eine Zunahme der Atrophiefläche von bis zu 1,5 bis 2,1 mm²/Jahr beschrieben wurde (M. C. Gillies et al., 2020; Holz et al., 2007; R. Klein, Meuer, Knudtson, & Klein, 2008; Sunness et al., 2007). Des Weiteren konnte kein Unterschied beim Voranschreiten einer Atrophie bei Port Delivery Systemen (PDS), die durch eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung eine höhere Konzentration von Ranibizumab im Glaskörperraum erzeugen, beobachtet werden im Vergleich zu monatlichen Ranibizumab-IVOMs (Jaffe et al., 2022).

Auch in unserer Kohorte konnte kein gehäuftes Auftreten einer geografischen Atrophie bei Augen mit einer höheren Anzahl an IVOMs (> 30 IVOMs) beobachtet werden. Da die Inzidenz einer Atrophie unter allen eingeschlossenen Augen mit 82% jedoch sehr hoch ist, scheint auch unter Berücksichtigung der Literatur das Auftreten einer Atrophie bei Spätstadien der nAMD wahrscheinlich ein natürlicher Krankheitsverlauf zu sein. Ein zusätzlicher Einfluss durch die Anti-VEGF-Therapie ist dabei möglich. Der Nutzen der IVOMs überwiegt jedoch, gerade im Vergleich mit dem unbehandelten Krankheitsverlauf einer nAMD, die möglichen Risiken einer Anti-VEGF-Behandlung deutlich (Sadda, Tuomi, Ding, Fung, & Hopkins, 2018) (Blodi et al., 2023).

5.2 Morphologischer Verlauf

Die Sehschärfe der behandelten Patienten mit nAMD wird maßgeblich von morphologischen Veränderungen der Netzhaut bestimmt. Im Folgenden wird daher näher auf signifikante Zusammenhänge zwischen einzelnen für die nAMD typischen, morphologischen Kriterien und dem Visus eingegangen.

Zu Beginn der Beobachtungszeit zeigte sich in unserer Kohorte ein signifikant besserer Visus bei der Abwesenheit von intraretinaler Flüssigkeit, subretinalem hyperreflektivem Material und bei Vorkommen einer zentralen Retinadicke von < 400 µm. Zum Ende der Beobachtungszeit ließ sich nur bei einer zentralen Retinadicke von < 400 µm ein signifikant besserer Visus nachweisen.

Diese Korrelation bestätigt sich auch in anderen Studien (Kumar, Stinnett, Han, & Jaffe, 2020; S. Sharma et al., 2016). Jaffe et al. zeigten in einer Analyse der CATT-Studie einen signifikant

schlechteren Visus bei Auftreten von subfovealer Fibrose, intraretinaler Flüssigkeit, subretinalem hyperreflektivem Material, einer CNV und bei Netzhautausdünnung. Zudem zeigte sich bei Fortschreiten bzw. bei Entwicklung einer geografischen Atrophie eine signifikant schlechtere bestkorrigierte Sehschärfe (Jaffe et al., 2019).

Zum Ende der Beobachtungszeit zeigte sich auch in unserer Kohorte ein signifikant schlechterer Visus bei dem Vorliegen einer makulären Atrophie. Das Vorkommen einer subretinalen Fibrose korrelierte in unserer Studie zum Ende der Beobachtungszeit nicht mit einem schlechteren Visus. Die Beurteilung anderer Kriterien wie retinale Flüssigkeit oder subretinales hyperreflektives Material zum Ende der Beobachtungszeit könnte möglicherweise durch die mit 82% sehr hohe Inzidenz einer makulären Atrophie und der damit einhergehenden Visusminderung deutlich beeinflusst und somit nur bedingt aussagekräftig sein.

Auffällig war jedoch, dass Augen mit subretinaler Flüssigkeit einen signifikant besseren Visus aufwiesen, im Vergleich zu Augen mit gleichzeitigem oder alleinigem Auftreten von intraretinaler Flüssigkeit und auch im Vergleich zu Augen ohne sub- oder intraretinale Flüssigkeit. Bei Vorkommen von subretinaler Flüssigkeit zeigte sich eine makuläre Atrophie bei 65% der Augen. Dagegen wiesen Augen ohne subretinale Flüssigkeit in 86% eine makuläre Atrophie auf. Ein möglicher protektiver Einfluss der subretinalen Flüssigkeit auf das Vorkommen einer makulären Atrophie wird in der Literatur diskutiert. Die Ergebnisse der FLUID-Studie, bei der in einem Studienarm in der Behandlung der nAMD bis zu 200 µm subfovealer, subretinaler Flüssigkeit toleriert wurden, zeigten, dass trotz vorhandener subretinaler Flüssigkeit und einer damit verbundenen geringeren Anzahl an IVOMs vergleichbare Visusergebnisse erzielt wurden (Guymer et al., 2019). Auch Sadda et al. beobachteten ein vermindertes Risiko für die Entstehung einer makulären Atrophie bei dem Vorhandensein von subretinaler Flüssigkeit (Sadda, Tuomi, et al., 2018). Entgegen dieser Ergebnisse beobachteten Eichenbaum et al., dass eine möglichst lange „trockene Makula“ ohne sub- oder intraretinale Flüssigkeit nach den initialen 3 IVOMs mit den besten visuellen und morphologischen Ergebnissen korreliert. Nichtsdestotrotz zeigte sich auch in dieser Auswertung eine deutlich stärkere Abnahme der Sehschärfe bei Vorhandensein von intraretinaler Flüssigkeit im Vergleich zu subretinaler Flüssigkeit (Eichenbaum et al., 2023). In einer Untersuchung von Siedlecki et al., die über mindestens 3 Jahre nur Augen mit

subretinaler Flüssigkeit und ohne Anzeichen intraretinaler Flüssigkeiten einschloss, ließ sich nach 5 Jahren eine mit 22,4% niedrigere Atrophie-Inzidenz nachweisen (Siedlecki et al., 2020). Die Schlussfolgerung daraus könnte sein, dass Augen mit Vorliegen von subretinaler Flüssigkeit eine gutartigere Form der nAMD aufweisen. Daher scheint das Tolerieren einer gewissen Menge an subretinaler Flüssigkeit in der Behandlung der nAMD mit Anti-VEGF-IVOMs vertretbar zu sein.

5.3 Stärken und Schwächen

Zu den Stärken unserer Studie gehört die über mindestens 5 Jahre dokumentierte Nachbeobachtung der Kohorte mit, durch die Ein- und Ausschlussfaktoren gegebenen, bestmöglichen Compliance und lückenlosem Datensatz. Darüber hinaus konnten eine Vielzahl an Patienten über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren beobachtet werden. Gleichzeitig führte die Einbeziehung der Daten über den Zeitraum von 5 Jahren in den späteren Jahren zu einer immer kleineren Kohorte, was die Aussagekraft dieser Ergebnisse einschränkte. Dieses Problem zeigte sich auch in der Auswertung der morphologischen Parameter. Durch den zum Teil über 10 Jahre zurückliegenden Behandlungsbeginn lagen bei einem Großteil dieser Augen keine hochauflösenden SD-OCT-Scans vor. Auch das retrospektive Studiendesign zählt zu den Limitationen dieser Studie.

Abschließend muss noch erwähnt werden, dass ein Selektionsbias unserer eingeschlossenen Patienten nicht auszuschließen ist. Die hier dargestellten Krankheitsverläufe aus unserer Klinik betreffen vermutlich Augen mit einer hohen Aktivität und einer damit verbundenen langen Behandlungsdauer. Bei Augen mit einer niedrigen Aktivität ist bekannt, dass auch wenige IVOMs zu einem langfristig stabilen Befund führen können. Diese könnten aber durch fehlende Nachbeobachtung in unserer Klinik nicht in dieser Studie repräsentiert sein (Vogt et al., 2022).

6 Zusammenfassung

Untherapiert führt die nAMD in der Mehrheit der Fälle zur Erblindung. Mit Einführung der Anti-VEGF-Inhibitoren im Jahr 2006 ergab sich erstmals eine neue therapeutische Möglichkeit den prognostischen Verlauf der nAMD deutlich zu verbessern. Die ersten Real-life-Verläufe bestätigten die signifikant besseren Ergebnisse der Zulassungsstudien unter Therapie mit Anti-VEGF bei nAMD in den ersten Behandlungsjahren. Durch den demografischen Wandel mit einer Zunahme an altersbedingten Augenerkrankungen und der zum Teil bestehenden Notwendigkeit einer Anti-VEGF-Therapie über viele Jahre, hat die Darstellung und Auswertung von Langzeitverläufen der intravitrealen Therapie der nAMD unter Real-life-Bedingungen einen hohen Stellenwert. Bisher wurden Langzeitverläufe über 5 Jahre allerdings nur in wenigen Studien untersucht. Ziel dieser Arbeit war es deshalb Langzeitverläufe von Patienten mit einer nAMD unter Therapie mit Anti-VEGF darzustellen und Erkenntnisse zur optimalen therapeutischen Führung dieser Patienten zu gewinnen und zu bestätigen.

Es wurden 161 Augen von 125 Patienten, die zwischen dem Jahr 2006 und 2014 aufgrund einer neudiagnostizierten nAMD mindestens 3 IVOMs erhalten haben, retrospektiv ausgewertet. Die Mindestbeobachtungszeit lag bei 5 Jahren. Von diesen 161 Augen wurde bei 90 Augen, bei denen sowohl zum Beginn als auch zum Ende des Beobachtungszeitraums ein SD-OCT vorlag, zusätzlich der morphologische Verlauf untersucht.

Funktionell zeigten die 161 untersuchten Augen im ersten Behandlungsjahr eine durchschnittliche Verbesserung des Visus um 5,8 Buchstaben auf 65,9 Buchstaben. In den darauffolgenden Beobachtungsjahren kam es zu einer kontinuierlichen Abnahme des Visus auf 60,2 Buchstaben nach 3 Jahren und auf 55,8 Buchstaben nach 5 Jahren. In den Subgruppenanalysen wiesen Augen mit einem Ausgangsvisus von > 70 Buchstaben und als zweites betroffene Partneraugen signifikant bessere funktionelle Ergebnisse auf. Eine Abhängigkeit der Visusergebnisse von den unterschiedlichen Anti-VEGF-Wirkstoffen bestand nicht. Allerdings zeigten Augen, die im Verlauf auf andere Wirkstoffe umgestellt wurden in den späteren Beobachtungsjahren einen signifikant besseren Visus, unter Erhalt einer signifikant höheren Anzahl an IVOMs. Dies galt auch für Augen, die im Verlauf auf das T&E-Schema umgestellt wurden.

Morphologisch zeigte sich zu Beginn der Beobachtungszeit, dass Augen ohne intraretinale Flüssigkeit, ohne subretinales hyperreflektives Material und mit einer zentralen Retinadicke von $< 400 \mu\text{m}$ einen signifikant besseren Visus aufwiesen. Zum Ende der Beobachtungszeit korrelierte eine makuläre Atrophie mit einem signifikant schlechteren Visus, unabhängig von der Anzahl an IVOMs. Augen mit subretinaler Flüssigkeit wiesen zum Ende der Beobachtungszeit einen signifikant besseren Visus im Vergleich zu Augen mit intraretinaler Flüssigkeit und ohne sub- oder intraretinaler Flüssigkeit auf.

Die funktionellen Ergebnisse unserer Studie stimmen mit anderen Real-life-Verläufen überein. Die Diskrepanz der Visuszunahme im ersten Behandlungsjahr im Vergleich zu den RCTs ist auf unterschiedliche Ausgangssituationen und Studiendesigns zurückzuführen. Die signifikant besseren funktionellen Verläufe bei gutem Ausgangsvisus sowie der bessere Visus der Partneraugen unterstreichen die Wichtigkeit einer rechtzeitigen Diagnose mit einem prompten Therapiebeginn. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Visusgewinn im ersten Behandlungsjahr und einer gewissen Anzahl an IVOMs bestätigte sich in unserer Studie nicht. In den späteren Beobachtungsjahren ergab eine hohe kumulative Anzahl an IVOMs bei Augen mit Wirkstoff-Umstellung und unter dem T&E-Schema einen überlegeneren Visusverlauf. Obwohl in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen einer hohen kumulativen Anzahl an IVOMs und einem gehäuften Auftreten einer makulären Atrophie beobachtet wurde, ist dies in der Literatur weiterhin diskutiert. Trotz eines möglichen Einflusses überwiegt jedoch der Nutzen einer Anti-VEGF-Therapie.

Analog zu anderen Studien zeigte sich auch in unserer Studie eine Korrelation von Morphologie und Funktion. Das Vorkommen von intraretinaler Flüssigkeit, subretinalem hyperreflektiven Material und makulärer Atrophie korrelierte mit schlechterem Visus. Im Vergleich dazu wird bei subretinaler Flüssigkeit auf Grund des besseren Visus ein protektiver Effekt auf die Entstehung einer makulären Atrophie gemutmaßt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Anti-VEGF-Therapie einen großen Fortschritt in der Behandlung der nAMD darstellt. Dabei sollte für eine bestmögliche Therapie auf eine prompte Indikationsstellung sowie eine zeitnah folgende individuelle, aber dennoch ausreichende Therapie geachtet werden.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Hinterer Pol des Augenhintergrundes mit Makula und Papille (aus dem Archiv der Augenklinik)	9
Abbildung 2 Schematische Darstellung der einzelnen Retinaschichten mit darunterliegendem retinalem Pigmentepithel und Choroidea (eigene Abbildung)	10
Abbildung 3 Segmentierung von optischer Kohärenztomographie Angiographie (OCT-A) Aufnahmen – Neurosensorische Netzhaut mit oberflächlichem (links) und tiefem (mittig) Gefäßplexus sowie avaskulärer Schicht (links) (aus dem Archiv der Augenklinik).....	11
Abbildung 4 Segmentierung von optischer Kohärenztomographie Angiographie (OCT-A) Aufnahmen - Choriokapillaris (links) und Choroidea (rechts) (aus dem Archiv der Augenklinik)	12
Abbildung 5 Schematische Darstellung von basalen Ablagerungen innerhalb der Retina (BlamD = basale laminäre Ablagerungen, BlinD = basale lineare Ablagerungen, RPE = retinales Pigmentepithel; eigene Abbildung)	15
Abbildung 6 Schematische Darstellung einer Typ 1 choroidalen Neovaskularisation (eigene Abbildung, Vorlage von Spaide et al., 2019)	17
Abbildung 7 Schematische Darstellung einer Typ 2 choroidalen Neovaskularisation (eigene Abbildung, Vorlage von Spaide et al., 2019)	18
Abbildung 8 Optische Kohärenztomographie (OCT) Aufnahme einer iRORA (iRORA = incomplete RPE and outer retinal atrophy; aus dem Archiv der Augenklinik)	20
Abbildung 9 Optische Kohärenztomographie (OCT) Aufnahme einer cRORA (cRORA = complete RPE and outer retinal atrophy; aus dem Archiv der Augenklinik).....	21
Abbildung 10 Darstellung eines Amsler-Gitters (aus dem Archiv der Augenklinik)	23
Abbildung 11 Fundusaufnahme eines rechten Auges mit Darstellung einer intermediären altersbedingten Makuladegeneration mit Drusen und Pigmentveränderungen (aus dem Archiv der Augenklinik).....	23
Abbildung 12 Fundusaufnahme eines linken Auges mit ausgeprägter zentraler makulärer Atrophie (aus dem Archiv der Augenklinik)	24
Abbildung 13 Fundusaufnahme eines linken Auges mit frischer Makulablutung unter Aussparung der zentralen Pigmentepithelabhebung (aus dem Archiv der Augenklinik)	24

Abbildung 14 Optische Kohärenztomographie (OCT) Aufnahme der Makula mit Zuordnung der einzelnen Retinaschichten - Normalbefund (aus dem Archiv der Augenklinik, modifiziert)	26
Abbildung 15 Autofluoreszenz Aufnahme einer zentralen makulären Atrophie mit charakteristischer Hypofluoreszenz (aus dem Archiv der Augenklinik).....	27
Abbildung 16 Therapien und Therapieschemata in zeitlicher Abfolge (PDT = photodynamische Therapie, *nicht mehr verwendet, **nicht mehr zugelassen; eigene Darstellung).....	28
Abbildung 17 Schematische Darstellung der drei am häufigsten injizierten Anti-VEGF-Inhibitoren: a Ranibizumab, b Bevacizumab und c Aflibercept (eigene Abbildung, Vorlage von Lode et al., 2019)	29
Abbildung 18 Anzahl an eingeschlossenen Augen und Beobachtungszeitraum	34
Abbildung 19 Morphologische Kriterien in der optischen Kohärenztomographie (aus dem Archiv der Klinik)	36
Abbildung 20 Subfoveale choroidale Dicke in der optischen Kohärenztomographie (aus dem Archiv der Klinik)	37
Abbildung 22 Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen (IVOM) zur Therapie einer aktiven nAMD	41
Abbildung 23 Anzahl an Untersuchungsterminen.....	42
Abbildung 24 Anzahl an intravitrealen operativen Medikamentenapplikationen (IVOM) im ersten Behandlungsjahr	43
Abbildung 25 Verwendete Anti-VEGF-Inhibitoren bei Beginn der Therapie	43
Abbildung 26 Wirkstoff-Verteilung der Anti-VEGF-Inhibitoren am Ende des Beobachtungszeitraums	44
Abbildung 27 Visusverlauf von allen Patienten	46
Abbildung 28 Veränderung der Sehschärfe im Vergleich zum Ausgangsvisus (Vogt et al., 2022)	47
Abbildung 29 Anhaltender Verlust von 5 oder mehr ETDRS-Buchstaben	49
Abbildung 30 Visusverlauf in Abhängigkeit von dem Visus bei Therapiebeginn (Vogt et al., 2022)	49
Abbildung 31 Vergleich des Visus zu Therapiebeginn und zum Ende der Beobachtungszeit von Partneraugen (Deiters et al., 2022).....	51

Abbildung 32 Visusverlauf von zuerst betroffenen Augen im Vergleich zu den als zweites betroffenen Partneraugen (Deiters et al., 2022)	52
Abbildung 33 Visusverlauf in Abhängigkeit von dem Wirkstoff bei Therapiebeginn (nur Patienten ohne Wirkstoff-Umstellung)	53
Abbildung 34 Visusverlauf bei Patienten mit und ohne Wirkstoff-Umstellung (Vogt et al., 2022)	54
Abbildung 36 Visus vor Therapiebeginn aufgeteilt nach den verschiedenen untersuchten morphologischen Kriterien (RF = retinale Flüssigkeit, SRF = subretinale Flüssigkeit, IRF = intraretinale Flüssigkeit, SHRM = subretinales hyperreflektives Material, CRT = zentrale Retinadicke, HF = hyperreflektive Foci)	58
Abbildung 37 Subretinale Fibrose (weißer Pfeil) eines behandelten Auges mit nAMD (aus dem Archiv der Klinik)	60
Abbildung 38 Visus zum Ende des Beobachtungszeitraums bei verschiedenen morphologischen Kriterien (RF = retinale Flüssigkeit, SRF = subretinale Flüssigkeit, IRF = intraretinale Flüssigkeit, SHRM = subretinales hyperreflektives Material, CRT = zentrale Retinadicke, ORT = äußere Retina-Tubuli, HF = hyperreflektive Foci)	62
Abbildung 39 Zentrale Netzhautdicke im Langzeitverlauf (Vogt et al., 2022)	62

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische Klassifikation der AMD (Ferris et al., 2013).....	19
Tabelle 2 Umrechnung der Visuswerte	35
Tabelle 3 Morphologische Kriterien bei Therapiebeginn (PED = Pigmentepithelabhebung, RPE = retinales Pigmentepithel).....	57
Tabelle 4 morphologische Kriterien am Ende der Beobachtungszeit (PED = Pigmentepithelabhebungen, RPE = retinales Pigmentepithel)	59

7.3 Literaturverzeichnis

- Abdelfattah, N. S., Zhang, H., Boyer, D. S., & Sadda, S. R. (2016). PROGRESSION OF MACULAR ATROPHY IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION UNDERGOING ANTIVASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY. *Retina*, *36*(10), 1843-1850. doi:10.1097/iae.0000000000001059
- Ahn, S. J., Ahn, J., Park, S., Kim, H., Hwang, D. J., Park, J. H., . . . Woo, S. J. (2014). Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *55*(1), 567-573. doi:10.1167/iovs.13-13054
- Amsler, M. (1953). Earliest symptoms of diseases of the macula. *Br J Ophthalmol*, *37*(9), 521-537. doi:10.1136/bjo.37.9.521
- Anderson, D. H., Radeke, M. J., Gallo, N. B., Chapin, E. A., Johnson, P. T., Curletti, C. R., . . . Johnson, L. V. (2010). The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res*, *29*(2), 95-112. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.11.003
- Armento, A., Ueffing, M., & Clark, S. J. (2021). The complement system in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci*, *78*(10), 4487-4505. doi:10.1007/s00018-021-03796-9
- Arrigo, A., Romano, F., Aragona, E., Di Nunzio, C., Battista, M., Bandello, F., & Battaglia Parodi, M. (2020). OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY CAN CATEGORIZE DIFFERENT SUBGROUPS OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION SECONDARY TO AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*, *40*(12), 2263-2269. doi:10.1097/iae.0000000000002775
- Bakri, S. J., Snyder, M. R., Reid, J. M., Pulido, J. S., Ezzat, M. K., & Singh, R. J. (2007). Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*, *114*(12), 2179-2182. doi:10.1016/j.opthta.2007.09.012
- Bakri, S. J., Snyder, M. R., Reid, J. M., Pulido, J. S., & Singh, R. J. (2007). Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*, *114*(5), 855-859. doi:10.1016/j.opthta.2007.01.017
- Barbazetto, I., Burdan, A., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Haynes, L., Kapetanios, A. D., . . . Wenkstern, A. (2003). Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment--TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol*, *121*(9), 1253-1268. doi:10.1001/archopht.121.9.1253
- Benest, A. V., Kruse, K., Savant, S., Thomas, M., Laib, A. M., Loos, E. K., . . . Augustin, H. G. (2013). Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage. *PLoS One*, *8*(8), e70459. doi:10.1371/journal.pone.0070459
- Berenberg, T. L., Metelitsina, T. I., Madow, B., Dai, Y., Ying, G. S., Dupont, J. C., . . . Grunwald, J. E. (2012). The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina*, *32*(1), 25-31. doi:10.1097/IAE.0b013e3182150483
- 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. *Ophthalmology*, *122*(1), 146-152. doi:10.1016/j.opthta.2014.07.041
- 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. *Surv Ophthalmol*, 39(5), 367-374. doi:10.1016/s0039-6257(05)80092-x
- Bloch, S. B., Larsen, M., & Munch, I. C. (2012). Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark: year 2000 to 2010. *American journal of ophthalmology*, 153(2), 209-213.e202. doi:10.1016/j.ajo.2011.10.016
- Blodi, B. A., Domalpally, A., Corkery, E., Osborne, A., Blotner, S., Grzeschik, S. M., & Gune, S. (2023). Prevalence of Macular Atrophy in the MARINA Study of Ranibizumab versus Sham for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. doi:10.1016/j.oret.2023.03.004
- Booij, J. C., Baas, D. C., Beisekeeva, J., Gorgels, T. G., & Bergen, A. A. (2010). The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res*, 29(1), 1-18. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.08.003
- Boulton, M., & Dayhaw-Barker, P. (2001). The role of the retinal pigment epithelium: topographical variation and ageing changes. *Eye (London, England)*, 15(Pt 3), 384-389. doi:10.1038/eye.2001.141
- Brandl, C., Stark, K. J., Wintergerst, M., Heinemann, M., Heid, I. M., & Finger, R. P. (2016). Epidemiology of age-related macular degeneration. [Epidemiologie der altersbedingten Makuladegeneration]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 113(9), 735-745. doi:10.1007/s00347-016-0341-6
- 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. *Arch Ophthalmol*, 119(2), 198-207.
- Bressler, N. M., Chang, T. S., Fine, J. T., Dolan, C. M., & Ward, J. (2009). Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 127(1), 13-21. doi:10.1001/archophthalmol.2008.562
- Bron, A. M., Viswanathan, A. C., Thelen, U., de Natale, R., Ferreras, A., Gundgaard, J., . . . Buchholz, P. (2010). International vision requirements for driver licensing and disability pensions: using a milestone approach in characterization of progressive eye disease. *Clin Ophthalmol*, 4, 1361-1369. doi:10.2147/ophth.S15359
- Brown, D. M., Kaiser, P. K., Michels, M., Soubrane, G., Heier, J. S., Kim, R. Y., . . . Schneider, S. (2006). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355(14), 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. *Ophthalmology*, 116(1), 57-65.e55. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.018
- Campbell, J. P., Zhang, M., Hwang, T. S., Bailey, S. T., Wilson, D. J., Jia, Y., & Huang, D. (2017). Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Scientific reports*, 7, 42201-42201. doi:10.1038/srep42201
- Carl Zeiss Meditec. Eine strukturorientierte Einführung in die Befundung von OCT-Angiographieaufnahmen.
- Chakravarthy, U., Bailey, C., Brown, D., Campochiaro, P., Chittum, M., Csaky, K., . . . Schwab, D. (2017). Phase I Trial of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor/Anti-angiopoietin 2 Bispecific Antibody RG7716 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*, 1(6), 474-485. doi:10.1016/j.oret.2017.03.003
- 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. *Ophthalmology*, 119(7), 1399-1411. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.015
- Chandra, S., Arpa, C., Menon, D., Khalid, H., Hamilton, R., Nicholson, L., . . . Sivaprasad, S. (2020). Ten-year outcomes of antivascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*, 34(10), 1888-1896. doi:10.1038/s41433-020-0764-9
- Chandra, S., Rasheed, R., Menon, D., Patrao, N., Lamin, A., Gurudas, S., . . . Sivaprasad, S. (2021). Impact of injection frequency on 5-year real-world visual acuity outcomes of aflibercept therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*, 35(2), 409-417. doi:10.1038/s41433-020-0851-y
- Christakis, P. G., Agrón, E., Klein, M. L., Clemons, T. E., Campbell, J. P., Ferris, F. L., . . . Keenan, T. D. (2020). Incidence of Macular Atrophy after Untreated Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report 40. *Ophthalmology*, 127(6), 784-792. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.016
- Christoforidis, J. B., Briley, K., Binzel, K., Bhatia, P., Wei, L., Kumar, K., & Knopp, M. V. (2017). Systemic Biodistribution and Intravitreal Pharmacokinetic Properties of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in a Nonhuman Primate Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 58(13), 5636-5645. doi:10.1167/iovs.17-22431
- Christoforidis, J. B., Carlton, M. M., Knopp, M. V., & Hinkle, G. H. (2011). PET/CT imaging of I-124-radiolabeled bevacizumab and ranibizumab after intravitreal injection in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(8), 5899-5903. doi:10.1167/iovs.10-6862
- Christoforidis, J. B., Williams, M. M., Kothandaraman, S., Kumar, K., Epitropoulos, F. J., & Knopp, M. V. (2012). Pharmacokinetic properties of intravitreal I-124-aflibercept in a rabbit model using PET/CT. *Curr Eye Res*, 37(12), 1171-1174. doi:10.3109/02713683.2012.727521
- Ciulla, T. A., Hussain, R. M., Pollack, J. S., & Williams, D. F. (2020). Visual Acuity Outcomes and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Intensity in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients: A Real-World Analysis of 49 485 Eyes. *Ophthalmol Retina*, 4(1), 19-30. doi:10.1016/j.oret.2019.05.017
- Clemons, T. E., Milton, R. C., Klein, R., Seddon, J. M., & Ferris, F. L., 3rd. (2005). Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*, 112(4), 533-539. doi:10.1016/j.ophtha.2004.10.047
- Coscas, F., Lupidi, M., Boulet, J. F., Sellam, A., Cabral, D., Serra, R., . . . Coscas, G. (2019). Optical coherence tomography angiography in exudative age-related macular degeneration: a predictive model for treatment decisions. *Br J Ophthalmol*, 103(9), 1342-1346. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313065
- Coscas, G. J., Lupidi, M., Coscas, F., Cagini, C., & Souied, E. H. (2015). OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY VERSUS TRADITIONAL MULTIMODAL IMAGING IN ASSESSING THE ACTIVITY OF EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A New Diagnostic Challenge. *Retina*, 35(11), 2219-2228. doi:10.1097/iae.0000000000000766
- Cozzi, M., Viola, F., Belotti, M., Cigada, M., Cherepanoff, S., Staurenghi, G., & Invernizzi, A. (2021). The In Vivo Correlation between Retinal Pigment Epithelium Thickness and Quantitative Fundus Autofluorescence in a White Population. *Ophthalmol Retina*, 5(4), 365-373. doi:10.1016/j.oret.2020.07.029
- Davis, M. D., Gangnon, R. E., Lee, L. Y., Hubbard, L. D., Klein, B. E., Klein, R., . . . Milton, R. C. (2005). The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular

- degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*, 123(11), 1484-1498.
doi:10.1001/archopht.123.11.1484
- de Breuk, A., Acar, I. E., Kersten, E., Schijvenaars, M., Colijn, J. M., Haer-Wigman, L., . . . den Hollander, A. I. (2021). Development of a Genotype Assay for Age-Related Macular Degeneration: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology*, 128(11), 1604-1617.
doi:10.1016/j.ophtha.2020.07.037
- Deiters, V., Vogt, D., Guenther, S. R., Kortuem, K., Wolf, A., Priglinger, S. G., & Schumann, R. G. (2022). [Real-life results of anti-VEGF treatment in fellow eyes with nAMD]. *Ophthalmologie*, 119(3), 272-279. doi:10.1007/s00347-021-01473-7
- Delori, F. C., Dorey, C. K., Staurengi, G., Arend, O., Goger, D. G., & Weiter, J. J. (1995). In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36(3), 718-729.
- Dewan, A., Liu, M., Hartman, S., Zhang, S. S., Liu, D. T., Zhao, C., . . . Hoh, J. (2006). HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science*, 314(5801), 989-992. doi:10.1126/science.1133807
- Drexler, W., Morgner, U., Ghanta, R. K., Kärtner, F. X., Schuman, J. S., & Fujimoto, J. G. (2001). Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med*, 7(4), 502-507. doi:10.1038/86589
- Dugel, P. U., Koh, A., Ogura, Y., Jaffe, G. J., Schmidt-Erfurth, U., Brown, D. M., . . . Holz, F. G. (2020). HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 127(1), 72-84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017
- Eichenbaum, D., Brown, D. M., Ip, M., Khanani, A. M., Figueroa, M. S., McAllister, I. L., . . . Souied, E. (2023). IMPACT OF RETINAL FLUID-FREE MONTHS ON OUTCOMES IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A Treatment Agnostic Analysis of the HAWK and HARRIER Studies. *Retina*, 43(4), 632-640.
doi:10.1097/iae.0000000000003699
- European Medicines Agency. (2018). *Lucentis (Ranibizumab) -Übersicht über Lucentis und Begründung für die Zulassung in der EU*. Retrieved from
- Fasler, K., Fu, D. J., Moraes, G., Wagner, S., Gokhale, E., Kortuem, K., . . . Keane, P. A. (2020). Moorfields AMD database report 2: fellow eye involvement with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 104(5), 684-690.
doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314446
- Feher, J., Kovacs, I., Artico, M., Cavallotti, C., Papale, A., & Balacco Gabrieli, C. (2006). Mitochondrial alterations of retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Neurobiol Aging*, 27(7), 983-993.
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.012
- Ferrington, D. A., Kappahn, R. J., Leary, M. M., Atilano, S. R., Terluk, M. R., Karunadharma, P., . . . Kenney, M. C. (2016). Increased retinal mtDNA damage in the CFH variant associated with age-related macular degeneration. *Exp Eye Res*, 145, 269-277.
doi:10.1016/j.exer.2016.01.018
- Ferris, F. L., 3rd, Wilkinson, C. P., Bird, A., Chakravarthy, U., Chew, E., Csaky, K., & Sadda, S. R. (2013). Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 120(4), 844-851. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.036
- Finger, R. P., Bertram, B., Wolfram, C., & Holz, F. G. (2012). Blindness and visual impairment in Germany: a slight fall in prevalence. *Deutsches Arzteblatt international*, 109(27-28), 484-489. doi:10.3238/arztebl.2012.0484

- Fingler, J., Readhead, C., Schwartz, D. M., & Fraser, S. E. (2008). Phase-contrast OCT imaging of transverse flows in the mouse retina and choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(11), 5055-5059. doi:10.1167/iovs.07-1627
- Fleckenstein, M., Mitchell, P., Freund, K. B., Sadda, S., Holz, F. G., Brittain, C., . . . Ferrara, D. (2018). The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 125(3), 369-390. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.038
- Frank, R. N., Amin, R. H., Elliott, D., Puklin, J. E., & Abrams, G. W. (1996). Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*, 122(3), 393-403. doi:10.1016/s0002-9394(14)72066-5
- Fritsche, L. G., Loenhardt, T., Janssen, A., Fisher, S. A., Rivera, A., Keilhauer, C. N., & Weber, B. H. (2008). Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet*, 40(7), 892-896. doi:10.1038/ng.170
- Frotscher, M., Kahle, W., & Schmitz, F. (2018). Auge. In M. Frotscher, W. Kahle, & F. Schmitz (Eds.), *Taschenatlas Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane* (12., aktualisierte Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Gale, R. P., Pearce, I., Eter, N., Ghanchi, F., Holz, F. G., Schmitz-Valckenberg, S., . . . Ayan, F. (2020). Anatomical and functional outcomes following switching from aflibercept to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration in Europe: SAFARI study. *Br J Ophthalmol*, 104(4), 493-499. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314251
- Garweg, J. G., Zirpel, J. J., Gerhardt, C., & Pfister, I. B. (2018). The fate of eyes with wet AMD beyond four years of anti-VEGF therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 256(4), 823-831. doi:10.1007/s00417-018-3907-y
- Gaudreault, J., Fej, D., Rusit, J., Suboc, P., & Shiu, V. (2005). Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46(2), 726-733. doi:10.1167/iovs.04-0601
- Gillies, M., Arnold, J., Bhandari, S., Essex, R. W., Young, S., Squirrell, D., . . . Barthelmes, D. (2020). Ten-Year Treatment Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration from Two Regions. *Am J Ophthalmol*, 210, 116-124. doi:10.1016/j.ajo.2019.10.007
- Gillies, M. C., Hunyor, A. P., Arnold, J. J., Guymer, R. H., Wolf, S., Pecheur, F. L., . . . McAllister, I. L. (2020). Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*, 127(2), 198-210. doi:10.1016/j.ophtha.2019.08.023
- Grehn, F. (2019). *Augenheilkunde*.
- Grunwald, J. E., Daniel, E., Huang, J., Ying, G. S., Maguire, M. G., Toth, C. A., . . . Martin, D. F. (2014). Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, 121(1), 150-161. doi:10.1016/j.ophtha.2013.08.015
- Guymer, R. H., Markey, C. M., McAllister, I. L., Gillies, M. C., Hunyor, A. P., & Arnold, J. J. (2019). Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen: FLUID Study 24-Month Results. *Ophthalmology*, 126(5), 723-734. doi:10.1016/j.ophtha.2018.11.025
- Hanumunthadu, D., Lescrauwaet, B., Jaffe, M., Sadda, S., Wiecek, E., Hubschman, J. P., & Patel, P. J. (2021). Clinical Update on Metamorphopsia: Epidemiology, Diagnosis and Imaging. *Curr Eye Res*, 46(12), 1777-1791. doi:10.1080/02713683.2021.1912779
- Heier, J. S., Brown, D. M., Chong, V., Korobelnik, J. F., Kaiser, P. K., Nguyen, Q. D., . . . Schmidt-Erfurth, U. (2012). Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related

- macular degeneration. *Ophthalmology*, 119(12), 2537-2548.
doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006
- Hermans, P., Lommatzsch, A., Bomfeld, N., & Pauleikhoff, D. (2003). [Angiographic-histological correlation of late exudative age-related macular degeneration]. *Ophthalmologie*, 100(5), 378-383. doi:10.1007/s00347-002-0742-6
- Ho, A. C., Busbee, B. G., Regillo, C. D., Wieland, M. R., Van Everen, S. A., Li, Z., . . . Lai, P. (2014). Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 121(11), 2181-2192. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.009
- Holz, F. G., Bindewald-Wittich, A., Fleckenstein, M., Dreyhaupt, J., Scholl, H. P., & Schmitz-Valckenberg, S. (2007). Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 143(3), 463-472. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.041
- Holz, F. G., Schütt, F., Kopitz, J., Eldred, G. E., Kruse, F. E., Völcker, H. E., & Cantz, M. (1999). Inhibition of lysosomal degradative functions in RPE cells by a retinoid component of lipofuscin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40(3), 737-743.
- Holz, F. G., Strauss, E. C., Schmitz-Valckenberg, S., & van Lookeren Campagne, M. (2014). Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*, 121(5), 1079-1091. doi:10.1016/j.ophtha.2013.11.023
- Holz, F. G., Tadayoni, R., Beatty, S., Berger, A. R., Cereda, M. G., Hykin, P., . . . Sivaprasad, S. (2017). Determinants of visual acuity outcomes in eyes with neovascular AMD treated with anti-VEGF agents: an instrumental variable analysis of the AURA study. *Eye (Lond)*, 31(1), 166. doi:10.1038/eye.2016.276
- Hussain, A. A., Starita, C., Hodgetts, A., & Marshall, J. (2010). Macromolecular diffusion characteristics of ageing human Bruch's membrane: implications for age-related macular degeneration (AMD). *Exp Eye Res*, 90(6), 703-710.
doi:10.1016/j.exer.2010.02.013
- Jaffe, G. J., Cameron, B., Kardatzke, D., Ives, J., Barteselli, G., & Gune, S. (2022). Prevalence and Progression of Macular Atrophy in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in the Phase 2 Ladder Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab. *Ophthalmol Retina*, 6(9), 786-795. doi:10.1016/j.oret.2022.04.006
- Jaffe, G. J., Westby, K., Csaky, K. G., Monés, J., Pearlman, J. A., Patel, S. S., . . . Rezaei, K. A. (2021). C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology*, 128(4), 576-586. doi:10.1016/j.ophtha.2020.08.027
- Jaffe, G. J., Ying, G. S., Toth, C. A., Daniel, E., Grunwald, J. E., Martin, D. F., & Maguire, M. G. (2019). Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*, 126(2), 252-260. doi:10.1016/j.ophtha.2018.08.035
- Keenan, T. D., Vitale, S., Agrón, E., Domalpally, A., Antoszyk, A. N., Elman, M. J., . . . Chew, E. Y. (2020). Visual Acuity Outcomes after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 19. *Ophthalmol Retina*, 4(1), 3-12.
doi:10.1016/j.oret.2019.06.001
- Kellner, U., Kellner, S., & Weinitz, S. (2010). Fundus autofluorescence (488 NM) and near-infrared autofluorescence (787 NM) visualize different retinal pigment epithelium alterations in patients with age-related macular degeneration. *Retina*, 30(1), 6-15.
doi:10.1097/iae.0b013e3181b8348b

- Klein, R., Davis, M. D., Magli, Y. L., Segal, P., Klein, B. E., & Hubbard, L. (1991). The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*, *98*(7), 1128-1134. doi:10.1016/s0161-6420(91)32186-9
- Klein, R., Meuer, S. M., Knudtson, M. D., & Klein, B. E. (2008). The epidemiology of progression of pure geographic atrophy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*, *146*(5), 692-699. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.050
- Klein, R. J., Zeiss, C., Chew, E. Y., Tsai, J. Y., Sackler, R. S., Haynes, C., . . . Hoh, J. (2005). Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, *308*(5720), 385-389. doi:10.1126/science.1109557
- Kliffen, M., Sharma, H. S., Mooy, C. M., Kerkvliet, S., & de Jong, P. T. (1997). Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*, *81*(2), 154-162. doi:10.1136/bjo.81.2.154
- Kumar, J. B., Stinnett, S., Han, J. I. L., & Jaffe, G. J. (2020). CORRELATION OF SUBRETINAL HYPERREFLECTIVE MATERIAL MORPHOLOGY AND VISUAL ACUITY IN NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*, *40*(5), 845-856. doi:10.1097/iae.0000000000002552
- Lang, G. E., & Lang, G. K. (2019). Netzhaut (Retina). In G. K. Lang (Ed.), *Augenheilkunde* (6., überarbeitete Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Li, J. Q., Welchowski, T., Schmid, M., Mauschitz, M. M., Holz, F. G., & Finger, R. P. (2019). Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314422
- Liao, D. S., Grossi, F. V., El Mehdi, D., Gerber, M. R., Brown, D. M., Heier, J. S., . . . Francois, C. G. (2020). Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial. *Ophthalmology*, *127*(2), 186-195. doi:10.1016/j.ophtha.2019.07.011
- Lövestam Adrian, M., Schroeder, M., & Westborg, I. (2022). What about the fellow eye in treatment of neovascular age-related macular degeneration? Analysis of data from the Swedish macula register. *Acta Ophthalmol*, *100*(7), 769-774. doi:10.1111/aos.15094
- Lövestam Adrian, M., Vassilev, Z. P., & Westborg, I. (2019). Baseline visual acuity as a prognostic factor for visual outcomes in patients treated with aflibercept for wet age-related macular degeneration: data from the INSIGHT study using the Swedish Macula Register. *Acta Ophthalmol*, *97*(1), 91-98. doi:10.1111/aos.13864
- Martin, D. F., Maguire, M. G., Fine, S. L., Ying, G. S., Jaffe, G. J., Grunwald, J. E., . . . Ferris, F. L., 3rd. (2012). Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*, *119*(7), 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. *N Engl J Med*, *364*(20), 1897-1908. doi:10.1056/NEJMoa1102673
- Meyer, C. H., & Holz, F. G. (2011). Preclinical aspects of anti-VEGF agents for the treatment of wet AMD: ranibizumab and bevacizumab. *Eye (Lond)*, *25*(6), 661-672. doi:10.1038/eye.2011.66
- Midena, E., & Vujosevic, S. (2015). Metamorphopsia: An Overlooked Visual Symptom. *Ophthalmic Res*, *55*(1), 26-36. doi:10.1159/000441033
- Mitchell, P., Liew, G., Gopinath, B., & Wong, T. Y. (2018). Age-related macular degeneration. *Lancet*, *392*(10153), 1147-1159. doi:10.1016/s0140-6736(18)31550-2

- Mullins, R. F., Johnson, M. N., Faidley, E. A., Skeie, J. M., & Huang, J. (2011). Choriocapillaris vascular dropout related to density of drusen in human eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *52*(3), 1606-1612. doi:10.1167/iovs.10-6476
- Nguyen, C. L., Gillies, M. C., Nguyen, V., Daien, V., Cohn, A., Banerjee, G., & Arnold, J. (2019). Characterization of Poor Visual Outcomes of Neovascular Age-related Macular Degeneration Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *Ophthalmology*, *126*(5), 735-742. doi:10.1016/j.ophtha.2018.11.036
- Nowomiejska, K., Oleszczuk, A., Brzozowska, A., Grzybowski, A., Ksiazek, K., Maciejewski, R., . . . Rejdak, R. (2013). M-charts as a tool for quantifying metamorphopsia in age-related macular degeneration treated with the bevacizumab injections. *BMC Ophthalmol*, *13*, 13. doi:10.1186/1471-2415-13-13
- Papadopoulos, N., Martin, J., Ruan, Q., Rafique, A., Rosconi, M. P., Shi, E., . . . Wiegand, S. J. (2012). Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, *15*(2), 171-185. doi:10.1007/s10456-011-9249-6
- Park, S. J., Choi, Y., Na, Y. M., Hong, H. K., Park, J. Y., Park, K. H., . . . Woo, S. J. (2016). Intraocular Pharmacokinetics of Intravitreal Aflibercept (Eylea) in a Rabbit Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *57*(6), 2612-2617. doi:10.1167/iovs.16-19204
- Pauleikhoff, D. (2005). neovascular age-related macular degeneration: Natural History and Treatment Outcomes. *Retina*, *25*(8), 1065-1084. doi:10.1097/00006982-200512000-00016
- Peters, S., Reinthal, E., Blitgen-Heinecke, P., Bartz-Schmidt, K. U., & Schraermeyer, U. (2006). Inhibition of lysosomal degradation in retinal pigment epithelium cells induces exocytosis of phagocytic residual material at the basolateral plasma membrane. *Ophthalmic Res*, *38*(2), 83-88. doi:10.1159/000090268
- Rao, P., Lum, F., Wood, K., Salman, C., Burugapalli, B., Hall, R., . . . Williams, G. A. (2018). Real-World Vision in Age-Related Macular Degeneration Patients Treated with Single Anti-VEGF Drug Type for 1 Year in the IRIS Registry. *Ophthalmology*, *125*(4), 522-528. doi:10.1016/j.ophtha.2017.10.010
- Rofagha, S., Bhisitkul, R. B., Boyer, D. S., Sadda, S. R., & Zhang, K. (2013). Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*, *120*(11), 2292-2299. doi:10.1016/j.ophtha.2013.03.046
- 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. *N Engl J Med*, *355*(14), 1419-1431. doi:10.1056/NEJMoa054481
- Rovner, B. W., & Casten, R. J. (2002). Activity loss and depression in age-related macular degeneration. *Am J Geriatr Psychiatry*, *10*(3), 305-310.
- Sadda, S. R., Guymer, R., Holz, F. G., Schmitz-Valckenberg, S., Curcio, C. A., Bird, A. C., . . . Staurengi, G. (2018). Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology*, *125*(4), 537-548. doi:10.1016/j.ophtha.2017.09.028
- Sadda, S. R., Tuomi, L. L., Ding, B., Fung, A. E., & Hopkins, J. J. (2018). Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, *125*(6), 878-886. doi:10.1016/j.ophtha.2017.12.026
- Sarks, S., Cherepanoff, S., Killingsworth, M., & Sarks, J. (2007). Relationship of Basal laminar deposit and membranous debris to the clinical presentation of early age-related

- macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(3), 968-977.
doi:10.1167/iovs.06-0443
- Schmidt-Erfurth, U., & Hasan, T. (2000). Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 45(3), 195-214. doi:10.1016/s0039-6257(00)00158-2
- Schultz, N. M., Braunack-Mayer, L., Schwartz, J., & Gaspar, L. (2021). The Patient Experience: Symptoms and Impact of Dry Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther*, 10(1), 151-164. doi:10.1007/s40123-020-00325-y
- Schwartz, D. M., Fingler, J., Kim, D. Y., Zawadzki, R. J., Morse, L. S., Park, S. S., . . . Werner, J. S. (2014). Phase-variance optical coherence tomography: a technique for noninvasive angiography. *Ophthalmology*, 121(1), 180-187. doi:10.1016/j.ophtha.2013.09.002
- Scupola, A., Coscas, G., Soubrane, G., & Balestrazzi, E. (1999). Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 213(2), 97-102. doi:10.1159/000027400
- Seddon, J. M., Yu, Y., Miller, E. C., Reynolds, R., Tan, P. L., Gowrisankar, S., . . . Raychaudhuri, S. (2013). Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. *Nat Genet*, 45(11), 1366-1370. doi:10.1038/ng.2741
- Sharma, A., Kumar, N., Kuppermann, B. D., Loewenstein, A., & Bandello, F. (2020). Brolicizumab: is extended VEGF suppression on the horizon? *Eye (Lond)*, 34(3), 424-426. doi:10.1038/s41433-019-0582-0
- Sharma, S., Toth, C. A., Daniel, E., Grunwald, J. E., Maguire, M. G., Ying, G. S., . . . Jaffe, G. J. (2016). Macular Morphology and Visual Acuity in the Second Year of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*, 123(4), 865-875. doi:10.1016/j.ophtha.2015.12.002
- Siedlecki, J., Fischer, C., Schworm, B., Kreutzer, T. C., Luft, N., Kortuem, K. U., . . . Priglinger, S. G. (2020). Impact of Sub-Retinal Fluid on the Long-Term Incidence of Macular Atrophy in Neovascular Age-related Macular Degeneration under Treat & Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Sci Rep*, 10(1), 8036. doi:10.1038/s41598-020-64901-9
- Sinapis, C. I., Routsias, J. G., Sinapis, A. I., Sinapis, D. I., Agrogiannis, G. D., Pantopoulou, A., . . . Perrea, D. (2011). Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin®) in rabbits. *Clin Ophthalmol*, 5, 697-704. doi:10.2147/opth.S19555
- Singer, M. A., Awh, C. C., Sadda, S., Freeman, W. R., Antoszyk, A. N., Wong, P., & Tuomi, L. (2012). HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 119(6), 1175-1183. doi:10.1016/j.ophtha.2011.12.016
- Smith, W., Assink, J., Klein, R., Mitchell, P., Klaver, C. C., Klein, B. E., . . . de Jong, P. T. (2001). Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 108(4), 697-704. doi:10.1016/s0161-6420(00)00580-7
- Solecki, L., Loganadane, P., Gauthier, A. S., Simonin, M., Puyraveau, M., Delbosc, B., & Saleh, M. (2021). Predictive factors for exudation of quiescent choroidal neovessels detected by OCT angiography in the fellow eyes of eyes treated for a neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*, 35(2), 644-650. doi:10.1038/s41433-020-0936-7
- Spaide, R. F., Jaffe, G. J., Sarraf, D., Freund, K. B., Sadda, S. R., Staurenghi, G., . . . Fujimoto, J. (2019). Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration

- Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*, S0161-6420(0119)32243-32242. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004
- Spooner, K., Hong, T., Nair, R., Chow, N. C. C., Broadhead, G. K., Wijeyakumar, W., & Chang, A. A. (2019). Long-term outcomes of switching to aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*, 97(5), e706-e712. doi:10.1111/aos.14046
- [Statement of the German Ophthalmological Society (DOG), the Retinological Society (RG) and the Professional Association of German Ophthalmologists (BVA) on anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration : Status February 2020]. (2020). *Ophthalmologie*, 117(8), 746-754. doi:10.1007/s00347-020-01117-2
- Sulzbacher, F., Kiss, C., Munk, M., Deak, G., Sacu, S., & Schmidt-Erfurth, U. (2011). Diagnostic evaluation of type 2 (classic) choroidal neovascularization: optical coherence tomography, indocyanine green angiography, and fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol*, 152(5), 799-806.e791. doi:10.1016/j.ajo.2011.04.011
- Sunness, J. S., Gonzalez-Baron, J., Applegate, C. A., Bressler, N. M., Tian, Y., Hawkins, B., . . . Bergman, A. (1999). Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 106(9), 1768-1779. doi:10.1016/s0161-6420(99)90340-8
- Sunness, J. S., Margalit, E., Srikumaran, D., Applegate, C. A., Tian, Y., Perry, D., . . . Bressler, N. M. (2007). The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials. *Ophthalmology*, 114(2), 271-277. doi:10.1016/j.ophtha.2006.09.016
- Veluswamy, B., Lee, A., Mirza, R. G., & Gill, M. K. (2020). Correlation of Baseline Visual Acuity with Outcomes of Treatment with Anti-VEGF in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol*, 14, 1565-1572. doi:10.2147/ophth.S256009
- Vogt, D., Deiters, V., Herold, T. R., Guenther, S. R., Kortuem, K. U., Priglinger, S. G., . . . Schumann, R. G. (2022). Optimal Patient Adherence and Long-Term Treatment Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Real-Life. *Curr Eye Res*, 47(6), 889-896. doi:10.1080/02713683.2022.2044056
- von Rückmann, A., Fitzke, F. W., & Bird, A. C. (1995). Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol*, 79(5), 407-412. doi:10.1136/bjo.79.5.407
- Wecker, T., Ehlken, C., Buhler, A., Lange, C., Agostini, H., Bohringer, D., & Stahl, A. (2017). Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol*, 101(3), 353-359. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308668
- Wecker, T., Grundel, B., Reichl, S., Stech, M., Lange, C., Agostini, H., . . . Stahl, A. (2019). Anti-VEGF injection frequency correlates with visual acuity outcomes in pro re nata neovascular AMD treatment. *Sci Rep*, 9(1), 3301. doi:10.1038/s41598-019-38934-8
- Wolfram, C., Schuster, A. K., Elflein, H. M., Nickels, S., Schulz, A., Wild, P. S., . . . Pfeiffer, N. (2019). The Prevalence of Visual Impairment in the Adult Population. *Dtsch Arztebl Int*, 116(17), 289-295. doi:10.3238/arztebl.2019.0289
- Wong, T. Y., Chakravarthy, U., Klein, R., Mitchell, P., Zlateva, G., Buggage, R., . . . Sledge, I. (2008). The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, 115(1), 116-126. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.008
- Wong, T. Y., Chakravarthy, U., Klein, R., Mitchell, P., Zlateva, G., Buggage, R., . . . Sledge, I. (2008). The natural history and prognosis of neovascular age-related macular

- degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, 115(1), 116-126. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.008
- Woodell, A., & Rohrer, B. (2014). A mechanistic review of cigarette smoke and age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol*, 801, 301-307. doi:10.1007/978-1-4614-3209-8_38
- World Health Organization. (2019). *World report on vision*. Retrieved from
- Yannuzzi, L. A., Negrão, S., Iida, T., Carvalho, C., Rodriguez-Coleman, H., Slakter, J., . . . Borodoker, N. (2012). Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina*, 32 Suppl 1, 416-434. doi:10.1097/iae.0b013e31823f9b3b

7.4 Publikationsliste

- 06/2022 Optimal Patient Adherence and Long-Term Treatment
Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in
Real-Life
Current Eye Research - Vogt, Deiters et al.
- 05/2022 Real-life Ergebnisse der anti-VEGF Therapie bei nAMD der
Partneraugen
Der Ophthalmologe - Deiters et al.
- 10/2020 Vergleich von Partneraugen im Real-Life-Setting -
Langzeitergebnisse der intravitrealen Therapie bei
neovaskulärer AMD
DOG-Kongressausgabe - Viktoria Deiters, Denise Vogt
- 10/2020 Lessons learned - Zehn Jahre Anti-VEGF bei nAMD an der LMU-
Augenklinik - Monozentrische retrospektive Fallserie
Ophthalmologische Nachrichten - Ricarda G. Schumann, Viktoria Deiters

7.5 Affidavit



Deiters, Viktoria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

LANGGZEITERGEBNISSE DER INTRAVITREALEN THERAPIE DER NEOVASKULÄREN
ALTERSBEDINGTEN MAKULADEGENERATION

Real-life Daten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 28.12.2023

Ort, Datum

Viktoria Deiters

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

7.6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger, welcher mir die Promotion an der Augenklinik der Universität München ermöglicht hat.

Besonders hervorzuheben sind meine Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Ricarda Schumann und meine Betreuerin Frau PD Dr. med. Denise Vogt.

Danke für Euer großes Engagement, die umfangreichen Überarbeitungen und Ratschläge und die Möglichkeit mich jederzeit an Euch wenden zu können. Ich hätte mir keine bessere Betreuung und Zusammenarbeit vorstellen können.

Darüber hinaus gilt auch ein großer Dank Frau Dr. med. Stefanie Günther und Herrn Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Phys. Markus Schaumberger, die mich besonders in den Anfängen der Datenerhebung und statistischen Auswertung unterstützt haben.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, und meinen Freunden bedanken, die mir während der ganzen Zeit zur Seite standen. Ohne euch wäre mir dieser Lebensweg erst gar nicht möglich gewesen.