

Aus der Klinik für Augenheilkunde
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)
im Zentrum Augenheilkunde und Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Wirksamkeit von Ranibizumab bei Patienten mit
Chorioidaler Neovaskularisation (CNV) bei
altersabhängiger Makuladegeneration (AMD)

-RABIMO-

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Mirko Bretag aus

Ziltendorf

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Referent: Prof. Dr. med. Nicolas Feltgen

II. Referentin: PD Dr. Frauke Czepluch

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	V
1 Einleitung	1
1.1 Normale Architektur der Netzhaut.....	2
1.2 Altersbedingte Veränderungen	4
1.3 Pathophysiologie der altersabhängigen Makuladegeneration.....	6
1.3.1 Verlauf.....	6
1.3.1.1 Trockene altersabhängige Makuladegeneration	10
1.3.1.2 Feuchte altersabhängige Makuladegeneration	11
1.3.2 Risikofaktoren	16
1.3.3 Diagnostik.....	18
1.3.3.1 Selbsttest mit dem Amsler-Gitter.....	18
1.3.3.2 Funduskopie	19
1.3.3.3 Fluoreszeinangiographie	19
1.3.3.4 Optische Kohärenztomografie (OCT).....	20
1.3.3.5 Klinische Zeichen	21
1.3.4 Therapie	22
1.4 Der Angiogenese-Inhibitor Ranibizumab (Lucentis®).....	24
1.5 Fragestellung	28
2 Material und Methoden	29
2.1 Studiendesign.....	29
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
2.1.2 Studienkollektiv	35

2.1.3	Randomisierung	35
2.2	Definition: Bestkorrigierte Sehschärfe	35
2.3	Endpunkte	36
2.4	Statistische Auswertung	37
2.4.1	Analysekollektive	37
2.4.1.1	ITT-Kollektiv	37
2.4.1.2	PP-Kollektiv	37
2.4.1.3	Safety-Kollektiv	38
2.4.2	Fehlende Werte	38
3	Ergebnisse	38
3.1	Rekrutierung	38
3.2	Sehschärfe	40
3.3	Zentrale Netzhautdicke	44
3.4	CNV und Fundusblutungen	45
3.5	Anzahl der Injektionen	46
3.6	Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen	48
4	Diskussion	52
4.1	Rekrutierung	54
4.2	Sehschärfe	54
4.3	Änderung der zentralen Netzhautdicke	56
4.4	CNV und Fundusblutungen	59
4.5	Anzahl der Injektionen	60
4.6	Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen	62
5	Zusammenfassung	64

6	Anhang	66
6.1	Tabellenverzeichnis	66
6.2	Abbildungsverzeichnis.....	67
7	Literaturverzeichnis.....	69

Abkürzungen

AE	<i>adverse event</i>
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
ARM	altersabhängige Makulopathie (age-related maculopathy)
ATP	Adenosintriphosphat
CNV	chorioidale Neovaskularisation
CRA	chorioretinale Anastomose
ETRDS	<i>early treatment diabetic retinopathy study</i>
FAG	Fluoreszeinangiografie
GA	geografische Atrophie
GCL	Ganglienzellschicht (<i>ganglion cell layer</i>)
IFS	Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien
ILM	innere Grenzmembran (<i>inner limiting membrane</i>)
IPL	innere Körnerschicht (<i>inner nuclear layer</i>)
ITT	<i>intent-to-treat</i>
IVOM	intravitreale operative Medikamenteneingabe
LCL	<i>lower confidence limit</i>
M.	Morbus
mmHg	Millimeter Quecksilber
N ₁	Anzahl korrekt gelesener Buchstaben aus 1m Entfernung
N ₄	Anzahl korrekt gelesener Buchstaben aus 4m Entfernung
NFL	Nervenfaserschicht (<i>nerve fiber layer</i>)
OCT	optische Kohärenztomografie
OLM	äußere Grenzmembran (<i>outer limiting membrane</i>)
ONL	äußere Körnerschicht (<i>outer nuclear layer</i>)
OPL	äußere plexiforme Schicht (<i>outer plexiform layer</i>)
PD	Papillendurchmesser

PDT	photodynamische Therapie
PE	Pigmentepitel
PIGF	<i>placental growth factor</i>
POHS	<i>presumed ocular histoplasmosis syndrome</i>
PP	per Protokoll
PRN	bei Bedarf (Pro-Re-Nata)
RundCL	Schicht der Stäbchen und Zapfen (<i>rod and cone layer</i>)
RaBiMo	Ranibizumabinjection bimonthly
RAP	retinale angiomatöse Proliferation
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (<i>reactive oxigen species</i>)
RPE	retinales Pigmentepitel
SAE	<i>severe adverse event</i>
STD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
TIMP	<i>tissue inhibitor of metalloproteinases</i>
TTO	<i>time trade off</i>
UCL	<i>upper confidence limit</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
YAG	Yttrium-Aluminium-Rubin (<i>yttrium aluminium garnet</i>)

1 Einleitung

Unter einer altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) versteht man eine degenerative Netzhauterkrankung bei Menschen im Alter über 50 Jahre, die in den Industrieländern die häufigste Ursache eines irreversiblen Sehverlustes bis hin zur Erblindung darstellt (Bressler et al. 1988). Bis zu 26 % der Bevölkerung im Alter über 50 Jahre sind in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung betroffen. In Europa entspricht das ungefähr 6,5 Millionen Menschen, die am Spätstadium der Erkrankung leiden (Kirchhof 2000). Durch die älter werdende Bevölkerung wird die Erkrankung immer häufiger, so wurde z. B. in den USA ein Anstieg der Prävalenz bis zum Jahr 2020 um mehr als 50 % vorhergesagt (Jager et al. 2008).

Die Erkenntnisse der letzten Jahre haben das Verständnis der Pathophysiologie und der genetischen Bedeutung der Makuladegeneration enorm erweitert und auch zu neueren, erfolgreichen Behandlungsmethoden geführt (Holz et al. 2012). Eine der neuen Therapieformen zur Behandlung der chorioidalen Neovaskularisation (CNV) bei altersabhängiger Makuladegeneration (AMD) ist die intravitreale Injektion eines Angiogeneseinhibitors, wie z. B. der gegen den Vascular Endothelial Growth Factor gerichtete Antikörper Bevacizumab (Avastin) und das davon abgeleitete Fab-Fragment Ranibizumab (*Lucentis*®).

Obwohl die Wirksamkeit der intravitrealen Medikamente in vielen randomisierten und prospektiven Studien nachgewiesen wurde und es für die Substanzwahl auch eine Behandlungsempfehlung der Fachgesellschaften gibt, ist die optimale Injektionsstrategie

bisher noch immer nicht abschließend geklärt. In Europa wird zurzeit als initiale Behandlung eine 3-malige Gabe der intravitrealen VEGF-Hemmer empfohlen. Je nach Krankheitsentwicklung können dann weitere Injektionen angeschlossen werden. Zur Diskussion stehen eine fixe monatliche Injektionsbehandlung, eine bedarfsorientierte Behandlung (Pro-Re-Nata, PRN) und eine fixe Behandlung mit größeren Abständen als 4 Wochen. Die monatliche fixe Injektion stellt sicherlich eine Überbehandlung dar und liefert im Vergleich zur bedarfsorientierten Behandlung keinen Vorteil (CATT, IVAN). Die bedarfsorientierte PRN-Behandlung bedeutet für die Betroffenen aber noch immer einen hohen logistischen Aufwand und die Unsicherheit, ob wieder injiziert werden muss oder nicht. Um die Belastung von Patienten und behandelndem Augenarzt zu reduzieren, wurden bereits Versuche unternommen, die Abstände zwischen den geplanten Injektionen zu vergrößern. In einer randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie, die im Jahre 2008 veröffentlicht wurde (PIER 1), zeigte sich allerdings, dass ein fixes dreimonatiges Behandlungsschema zu einer Visusverschlechterung führte (Regillo et al. 2008). Es lag deshalb nahe, die fixen Injektionsabstände auf 2 Monate zu verkürzen und die Wirksamkeit dieser Behandlung in einer prospektiven und randomisierten Studie zu untersuchen.

1.1 Normale Architektur der Netzhaut

Die Retina besteht aus zehn lichtmikroskopisch unterscheidbaren Schichten (Abbildung 1). Einige dieser Schichten werden durch miteinander in Synapsen verbundene Interneuronen

gebildet. Eine schematische Darstellung der verschiedenen Zellarten in den retinalen Schichten ist in Abbildung 2 dargestellt.

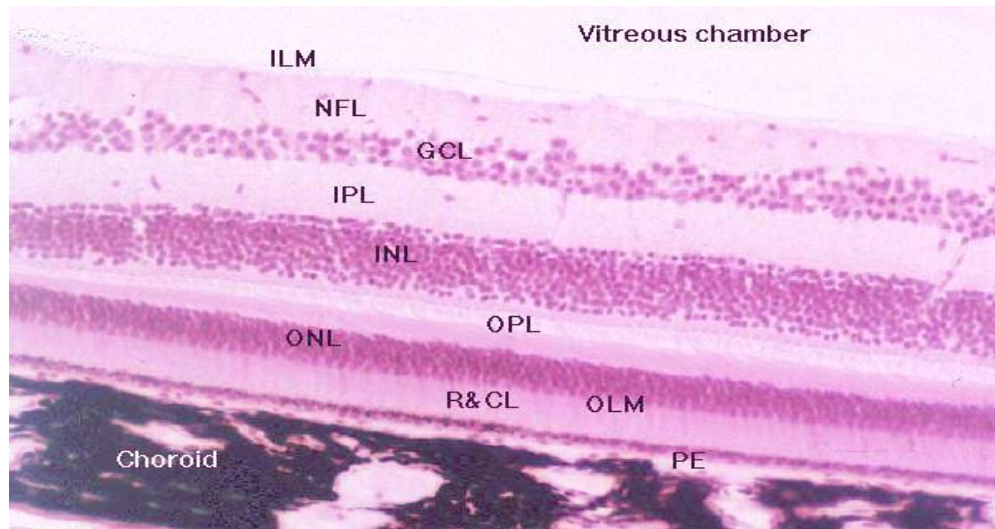


Abbildung 1: Lichtmikroskopische Aufnahme der Netzhaut.

ILM: Innere Grenzmembran (inner limiting membrane), NFL: Nervenfaserschicht (nerve fiber layer), GCL: Ganglienzellschicht (ganglion cell layer), IPL: innere Körnerschicht (inner nuclear layer), OPL: äußere plexiforme Schicht (outer plexiform layer), ONL: äußere Körnerschicht (outer nuclear layer), OLM: äußere Grenzmembran (outer limiting membrane), R und CL: Schicht der Stäbchen und Zapfen (rod and cone layer, PE: Pigmentepitel (Caceci 2006).

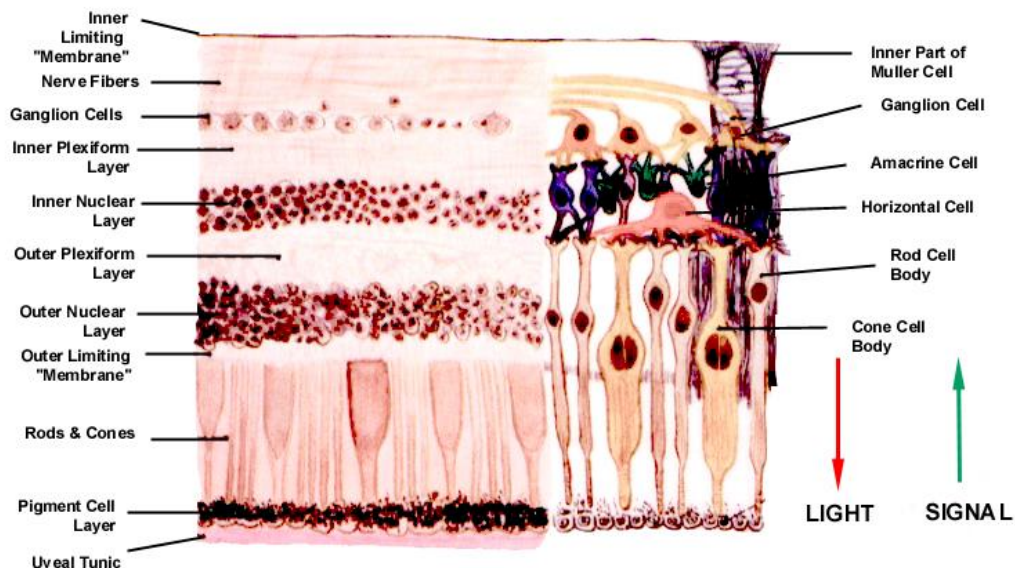


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Schichten der Netzhaut (links) und zugehöriger Zellarten (rechts) (Caceci 2006).

1.2 Altersbedingte Veränderungen

Altersbedingte Veränderungen sind an der Netzhaut auch außerhalb der Makuladegeneration zu finden. Zu diesen nicht-pathologischen altersbedingten Veränderungen gehören ein Verlust von Fotorezeptoren, der zu einer Verringerung der Fotorezeptordichte führt, Akkumulation von Lipofuszingranula, Verringerung des fovealen Wallreflexes bis hin zu dessen Verlust, Verringerung des Melaningehaltes des retinalen Pigmentepithels (RPE), eine Abnahme der Kapillardichte in der Chorioidea, Anreicherung von Ablagerungen in der Basalmembran und Rückgang von Neuronen und Axonen (Augustin 2007). Diese Veränderungen sind auch am gesunden Fundus zu erkennen. Bei jungen Menschen findet sich ein prominenter Wallreflex um die Makula als Zeichen der Nervenfaserverfülle (Abbildung 3). Dieser ist bei älteren Menschen nicht mehr sichtbar, ohne dass dadurch eine Sehverschlechterung erfolgt (Abbildung 4).

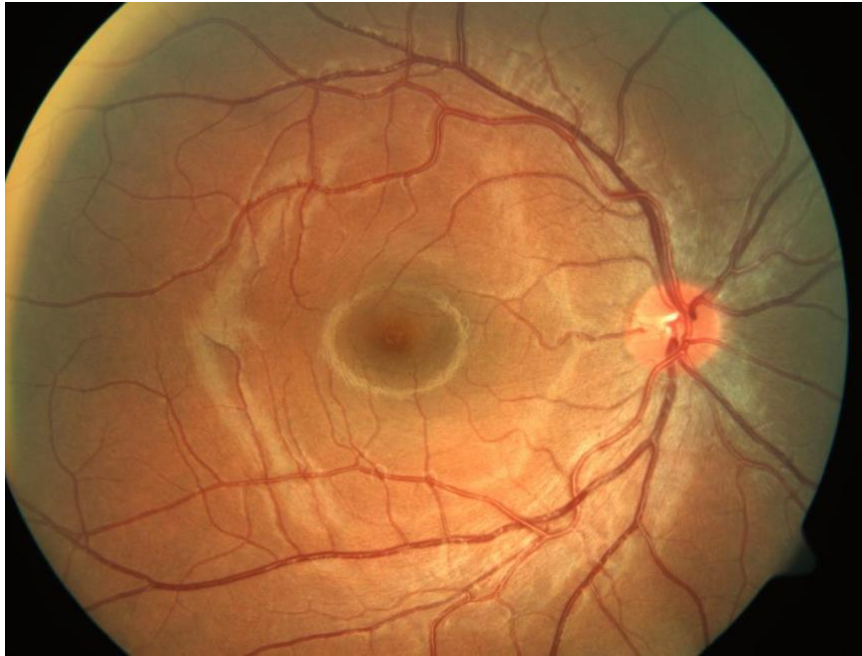


Abbildung 3: Fundusaufnahme des rechten Auges eines jungen gesunden Menschen. Der helle Wallreflex um die Makula ist deutlich zu sehen.

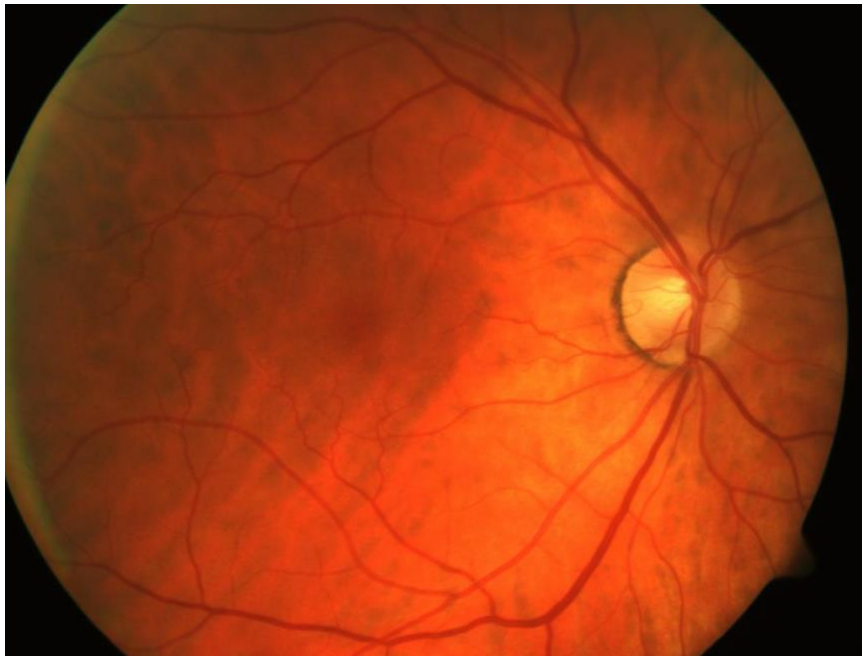


Abbildung 4: Fundusaufnahme des rechten Auges eines gesunden älteren Menschen. Der Wallreflex, der in der vorigen Abbildung deutlich zu sehen war, fehlt hier.

1.3 Pathophysiologie der altersabhängigen Makuladegeneration

Man unterscheidet zwei verschiedene Formen der AMD, die neovaskuläre (sog. feuchte) AMD und die nicht-neovaskuläre (sog. trockene) AMD.

1.3.1 Verlauf

Die AMD beginnt mit einer sogenannten frühen Form, die die Sehkraft nicht unbedingt verändert. Dieses Frühstadium der AMD wird ARM (*age-related maculopathy*) genannt. Auch in diesem Stadium treten bereits Drusen und pathologische Veränderung im RPE auf, jedoch ist der Visus oft nicht oder nur sehr wenig verschlechtert (Kellner und Wachtlin 2008).

Die ARM-Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an und kann in bestimmten Populationen mehr als 30 % der Menschen im Alter über 65 Jahren betreffen (Rosenfeld et al 2006a). Bei über 65-jährigen grönländischen Inuit ist die Prävalenz gar 56,4 % (Holz et al. 2012). Andere Autoren fanden ähnlich hohe Prävalenzen in verschiedenen Populationen in der Altersgruppe über 65 Jahren (Kellner und Wachtlin 2008).

Bei den meisten Patienten schreitet die ARM nicht oder nur sehr langsam voran. In einigen Fällen kann sie jedoch in eine späte AMD übergehen, die bis zur gesetzlichen Erblindung führen kann. Die Grenzen zwischen normalen altersbedingten Veränderungen und einer frühen AMD sind dabei fließend, was besonders beim Vergleich der Prävalenz früher und später Formen der AMD in unterschiedlichen ethnischen Gruppen, wie in Abbildung 5 dargestellt, deutlich wird. In einigen ethnischen Gruppen können diagnostische Merkmale der frühen AMD bei einem sehr hohen Anteil an Menschen über 65 Jahren gefunden werden,

wohingegen in denselben Gruppen die späten Formen im Vergleich zu Kaukasiern wesentlich seltener sind. So können bis zu 43,9 % der Hispanier im amerikanischen Südwesten Anzeichen einer frühen AMD zeigen, während die Prävalenz der späten AMD in dieser Bevölkerungsgruppe nur 1,5 % ist (Abbildung 5).

Frauen haben ein etwas höheres Risiko als Männer, eine ARM zu entwickeln (Kellner und Wachtlin 2008). Das Risiko von Frauen, dass eine bestehende ARM in eine späte, feuchte AMD mit CNV übergeht, ist nochmals höher als bei Männern (Kellner und Wachtlin 2008). Eine gesicherte Behandlungsmethode, die das Voranschreiten einer ARM in eine AMD verhindert, existiert derzeit nicht, jedoch hat das Reduzieren von Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht eine positive Wirkung.

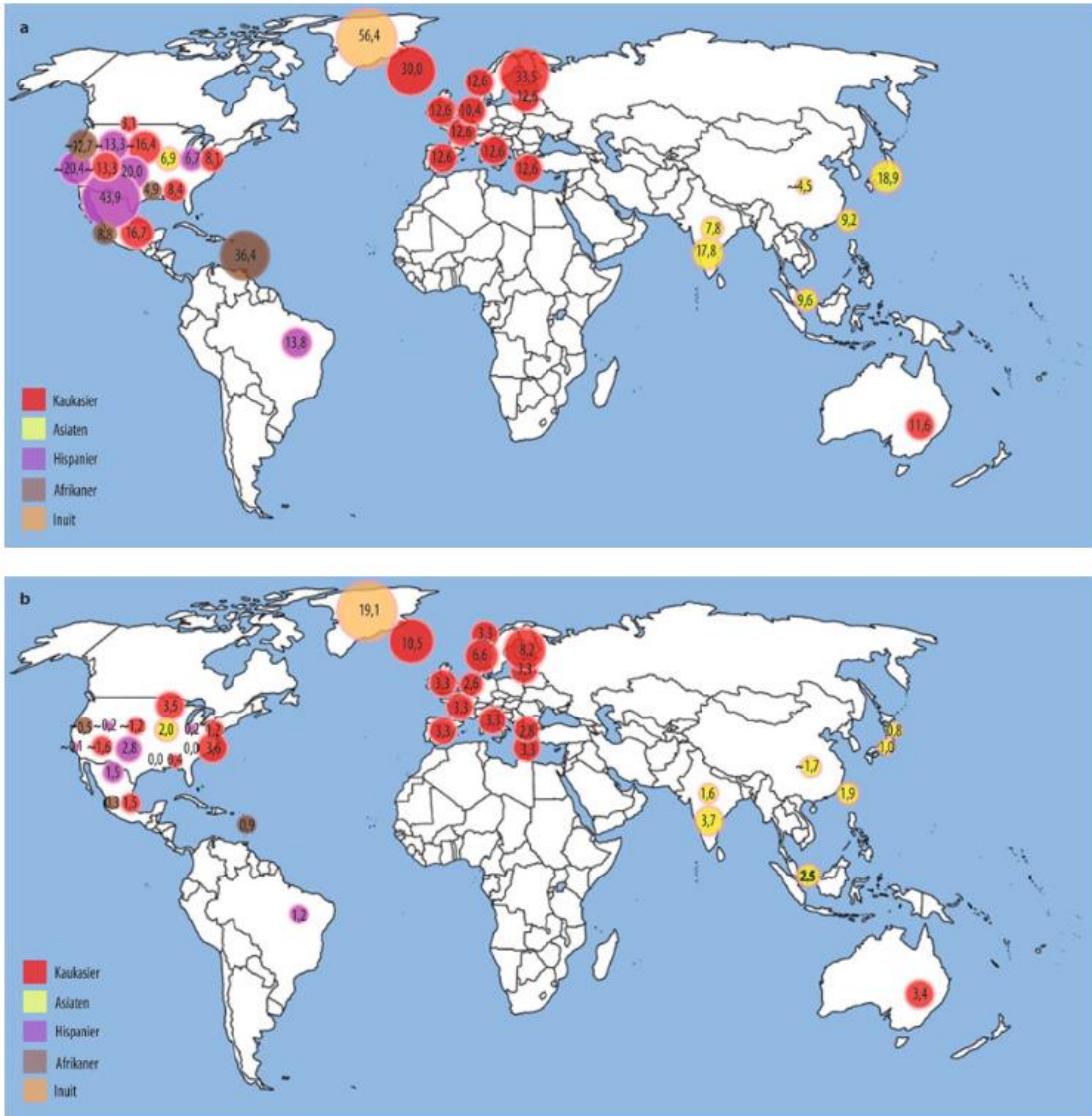


Abbildung 5: Prävalenz der frühen AMD/ARM (a) und späten AMD (b) in der Altersgruppe über 65 Jahre in verschiedenen Ethnizitäten (Holz et al. 2012)

Die ersten Anzeichen einer AMD sind gelbliche Ablagerungen in der Retina, die Drusen genannt werden (Abbildung 6). Drusen können in einer weichen oder einer harten Form auftreten. Sie bestehen hauptsächlich aus Lipiden, enthalten aber auch Proteine, die vor allem aus der extrazellulären Matrix und von Entzündungsreaktionen stammen, Kohlenhydrate, Lipofuszin, Melanin und andere Bestandteile (Curcio et al. 2001; Hageman et al. 2001). Die Entstehung der Drusen ist bis heute nicht vollkommen klar. Hageman und Mitarbeiter

vermuten, dass immunologische und oxidative Prozesse wesentlich an der Entstehung beteiligt sind. Die immunologischen Prozesse schließen dabei sowohl angeborene Mechanismen wie das Komplementsystem als auch adaptive Mechanismen, darunter vor allem als antigenpräsentierende Zellen aktive dendritische Zellen, ein (Hageman et al. 2001).



Abbildung 6: Frühe AMD mit extensiven Drusen im Makulabereich.

In allen späten AMD-Formen finden sich ausgedehnte Drusen, jedoch scheint der Nachweis von Drusen nicht in allen Fällen das Risiko einer späten AMD zu erhöhen. Wenn weiche Drusen und Pigmentveränderungen vorliegen, hat der Patient ein Risiko von 1,3-6 % pro Jahr, eine späte AMD zu entwickeln. Finden sich jedoch nur harte Drusen, ist das Risiko, innerhalb der nächsten fünf Jahre an einer späten AMD zu erkranken, nicht erhöht (Holz et al. 2012). Es finden sich bei der AMD auch immer Ablagerungen zwischen dem RPE und der Bruchmembran.

Im Verlauf der AMD verdickt sich zudem auch die Bruchmembran und erschwert dadurch die Diffusion von Sauerstoff von der Choriodea in die Retina (Kellner und Wachtlin 2008). Dieser Sauerstoffmangel beschleunigt den degenerativen Prozess weiter und kann die vermehrte Ausschüttung von VEGF verursachen, der wiederum eine Neovaskularisation induziert (Kellner und Wachtlin 2008). Die späte AMD existiert in zwei Formen, der trockenen und der feuchten AMD. Die feuchte AMD ist im Allgemeinen schwerwiegender als die trockene Form und schreitet schneller voran. Sie ist mit ungefähr 10-15 % aller späten AMD-Fälle zwar seltener als die trockene AMD, ist aber für 85-90 % aller schweren Sehverluste bei Erwachsenen in Industrienationen verantwortlich (Augustin 2007).

1.3.1.1 Trockene altersabhängige Makuladegeneration

Die trockene AMD zeichnet sich durch scharf begrenzte atrophe Areale im RPE aus. Sie wird deswegen auch als atrophe AMD oder AMD mit geografischer Atrophie (GA) bezeichnet (Holz et al. 2012). Diese atrophischen Areale haben bei der späten trockenen AMD einen Durchmesser von mindestens 165 μm (Augustin 2007).

Die trockene AMD ist die häufigste Form der AMD und betrifft etwa 85-90 % aller AMD-Patienten (Augustin 2007; Holz et al. 2012). Ihre Progredienz ist im Vergleich zur feuchten AMD sehr langsam und sie führt nur in 12-21 % der Fälle durch die geografische Atrophie zu einem Visusverlust, der die gesetzliche Schwelle zur Erblindung überschreitet (Augustin 2007). Sie kann sich jedoch zu einer feuchten AMD entwickeln (Augustin 2007; Holz et al. 2012).

Es finden sich zusätzlich zu Drusen und atrophen Arealen auch andere charakteristische Fundusveränderungen: Laminäre und lineare Ablagerungen zwischen RPE und Bruch-Membran, wobei die laminären Ablagerungen vorwiegend aus Kollageneinlagerungen zwischen der Basalmembran des RPE und der Bruch-Membran bestehen. Die für die AMD pathognomonischen linearen Ablagerungen sind Phospholipidablagerungen im Inneren der Bruch-Membran. Kalzifizierungen und Hyperpigmentierungen werden ebenfalls festgestellt (Augustin 2007).

1.3.1.2 Feuchte altersabhängige Makuladegeneration

Bei der feuchten Form der AMD kommt es durch eine erhöhte Ausschüttung von VEGF zur Ausbildung einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV), was mit vaskulären Proliferationen aus der Aderhaut gleichzusetzen ist (Abbildung 7). Da die Proliferationen empfindlich auf fibrotischen Zug reagieren, können auch Blutungen auftreten (Abbildung 8). Die unbehandelte feuchte AMD hat eine schlechte Prognose und schreitet sehr schnell voran (Pauleikhoff 2005). Nach einem Jahr haben 65 % aller Patienten mit einer frischen neovaskulären AMD einen signifikanten und klinisch relevanten Sehverlust zu beklagen.



Abbildung 7: Exsudative AMD mit harten Exsudaten als Zeichen der subretinalen Cholesterinansammlung im Rahmen der gestörten Gefäßdichtigkeit.



Abbildung 8: Exsudative AMD mit subretinaler Blutung

Häufig wiederkehrende Blutungen und Exudationen können innerhalb weniger Wochen bis Monate zu einem fibrotischen Umbau der Makula und damit zum Visusverlust führen (Abbildung 9, links). Das finale Narbenstadium (Abbildung 9, rechts) wird nach den beiden Erstbeschreibern als ‚Junius-Kuhnt-Narbe‘ bezeichnet (Hunt 2007).

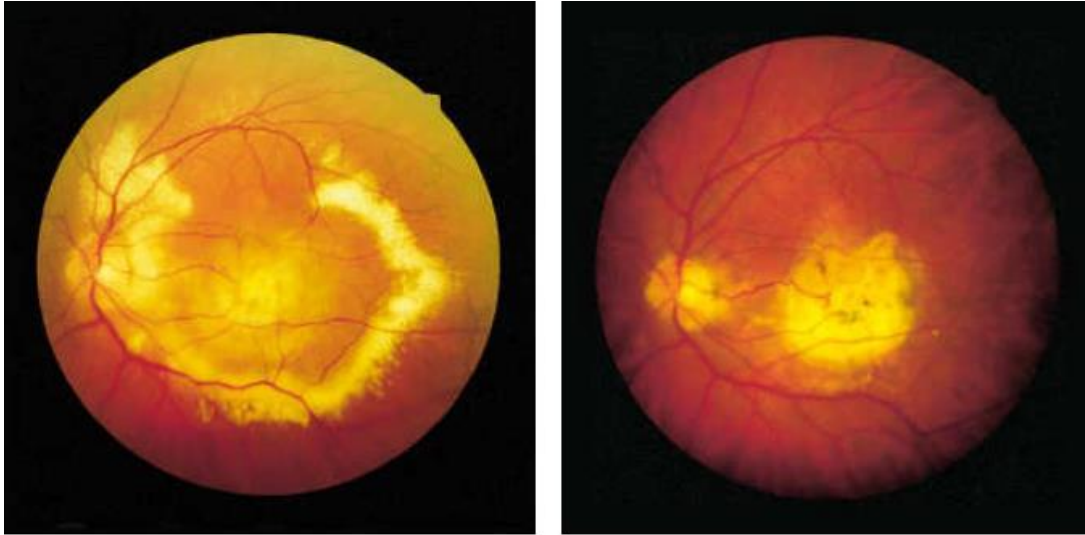


Abbildung 9: Spätere Stadien der feuchten AMD mit Zerstörung der Makula durch rezidivierende Blutungen (links) und späterer Austrocknung und Vernarbung (Junius-Kuhnt-Narbe) (Augustin 2007).

Die feuchte AMD wird in 3 Kategorien unterteilt, die aber ineinander übergehen können:

1. Die Pigmentepithelabhebung (PED)

Hierbei sammelt sich die Flüssigkeit unter dem Pigmentteppich und hebt diesen ab. Ein Querschnitt durch den hinteren Augapfelbereich mit einer serösen RPE-Abhebung ist in Abbildung 10 dargestellt. Die Gefahr der PED besteht darin, dass der einzellige Pigmentteppich aufgrund der starken mechanischen Belastung reißt, dann spricht man von

einem Pigmentblattriss. In den meisten Fällen zieht sich das Pigmentblatt unter der Fovea weg, was zu einer schnellen und dauerhaften Sehverschlechterung führt.

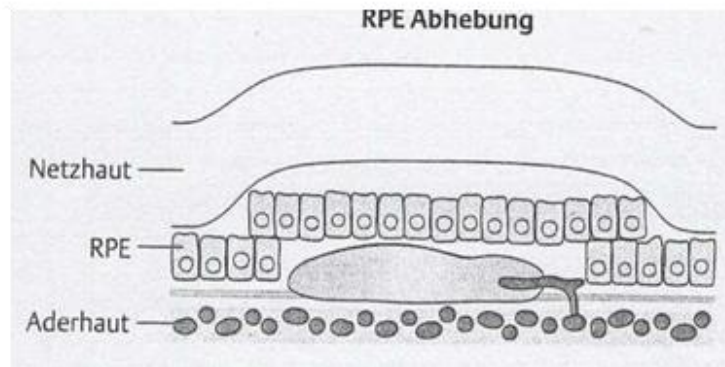


Abbildung 10: RPE-Abhebung durch Flüssigkeitsansammlung. Oft findet sich hierbei eine kleinere CNV, in der Abbildung rechts unten (Kellner und Wachtlin 2008)

2. Die klassische CNV

Bei der klassischen Form durchbrechen die Neovaskularisationen das Pigmentblatt und liegen zwischen Retina und RPE (Abbildung 11). Klassische CNVs verlaufen aggressiver und müssen rasch behandelt werden.

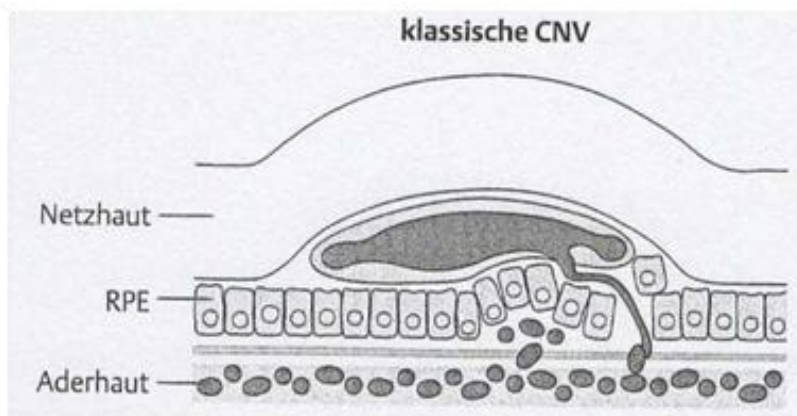


Abbildung 11: Klassische CNV,

bei der eine Neovaskularisation mit Blutung zwischen RPE und Retina lokalisiert ist (Kellner und Wachtlin 2008)

Eine klassische CNV lässt sich mittels Fluoreszeinangiografie darstellen. Das Vorliegen einer klassischen CNV zeigt sich durch eine oft scharf abgegrenzte Zone mit hyperfluoreszentem Rand in der Frühphase der Untersuchung (Abbildung 12).

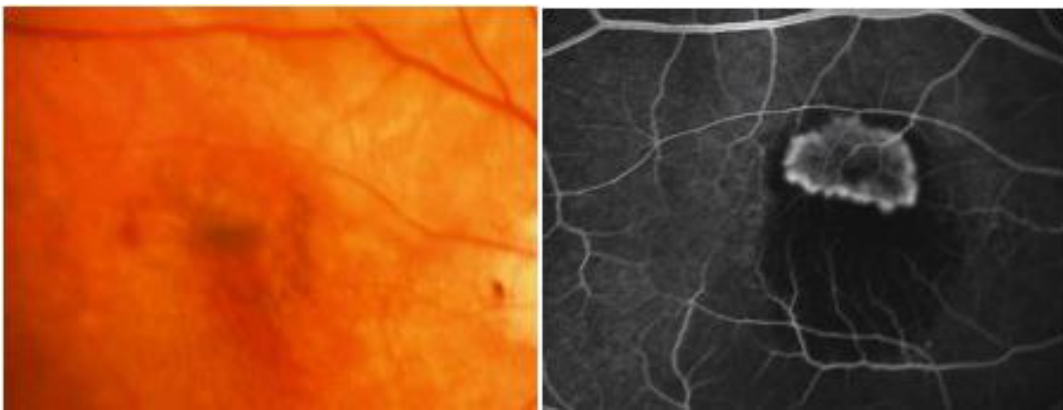


Abbildung 12: Fundusdarstellung (links) und FAG (rechts) einer klassischen CNV (Dithmar und Holz 2008). Die CNV ist in der FAG als fluoreszierendes Areal mit hyperfluoreszentem Rand erkennbar. Darunter ist auch eine deutliche, durch eine Blutung verursachte Verschattung sichtbar.

3. Okkulte CNV

Bei der okkulten CNV liegen die Gefäße unter dem Pigmentepithel, die Membran ist in der Fluoreszeinangiografie nicht eindeutig abgrenzbar (Abbildung 13 und Abbildung 14).

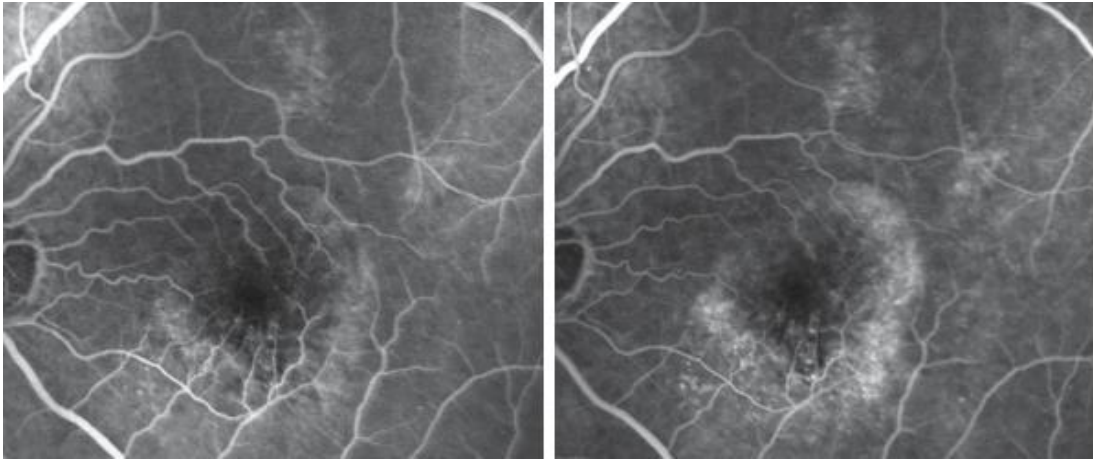


Abbildung 13: FAG einer okkulten CNV in einer früheren (links) und späteren Aufnahme (rechts) (Dithmar und Holz 2008). Die CNV zeigt sich zunächst als Verschattung und später als diffuse Hyperfluoreszenz.

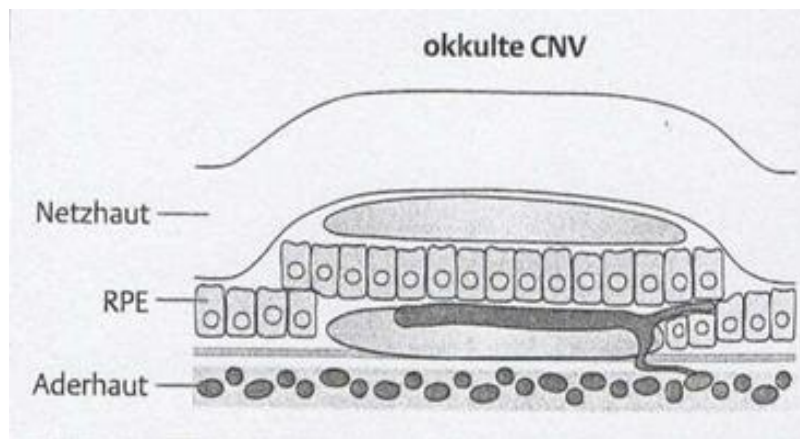


Abbildung 14: Schematische Darstellung einer okkulten CNV (Kellner und Wachtlin 2008)

1.3.2 Risikofaktoren

Die genaue Ätiologie der AMD ist bisher noch nicht vollständig verstanden (Kellner und Wachtlin 2008). Es wurde jedoch bereits eine Reihe von Risikofaktoren, an einer AMD zu erkranken, identifiziert. Diese Faktoren zeigen einen Einfluss sowohl des genetischen Hintergrunds als auch der Umwelt bei der Pathogenese der Erkrankung. AMD hat eine

geschlechtsspezifische Prädominanz, die auf einen hormonellen Einfluss schließen lässt. Es gibt 2,2-mal mehr weibliche als männliche Patienten (Augustin 2007). Ein anderer wichtiger Risikofaktor ist das Alter. Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz nehmen mit zunehmendem Alter zu (Augustin 2007).

Mittels genetischer Studien wurde eine Reihe von polymorphen Genen identifiziert, deren einzelne Allele mit einem höheren Risiko, an AMD zu erkranken, assoziiert sind. Dazu gehören Gene, die am Lipidstoffwechsel beteiligte Proteine codieren wie Apolipoprotein E, TIMP-Metalloproteinase-Inhibitor 3, Lipase C, Cholesterinester-Transferprotein, Lipoproteinlipase und das ATP-bindende Transportprotein (Holz et al. 2012). Weiterhin sind die Gene verschiedenen Komplementfaktoren mit einem erhöhten AMD-Risiko assoziiert (Holz et al. 2012).

Die AMD-Prävalenz ist in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich (Abbildung 5). So ist die Erkrankung bei Afrikanern und Asiaten sehr viel seltener als bei Kaukasiern. Am häufigsten ist sie bei den grönländischen Inuit, wo die Prävalenz der späten Form bei Menschen im Alter über 65 Jahre knapp 20 % beträgt (Holz et al. 2012).

Auch viele Umweltfaktoren beeinflussen die Pathogenese der AMD. Zu den Faktoren, die mit einem erhöhten AMD-Risiko verbunden sind, gehören Rauchen, Hypertonie, einseitige Ernährung mit einem geringen Gehalt an Antioxidantien und Übergewicht (Feltgen und Hoerauf 2011; Holz et al. 2012). Es gibt auch Studien, die einen Zusammenhang einer früheren Kataraktoperation und der Entstehung einer AMD vermuten lassen (Feltgen und Hoerauf 2011; Holz et al. 2012).

1.3.3 Diagnostik

1.3.3.1 Selbsttest mit dem Amsler-Gitter

Die ersten Zeichen einer beginnenden AMD sind im Allgemeinen ein Verlust des Kontrastsehens, dann folgt der Verlust der Sehschärfe (Holz et al. 2012). Dies zeigt sich am häufigsten durch eine drastische Verminderung der Lesefähigkeit. Ein weiteres häufiges Symptom ist die sogenannte Metamorphopsie oder das Verzerrtsehen. Um diese Symptome nachzuweisen, wird häufig ein Liniengitter verwendet, das nach seinem Entwickler Amsler-Gitter genannt wird (Holz et al. 2012). Es handelt sich dabei um ein enges Karomuster mit einem zentralen schwarzen Punkt, auf den bei einäugigem Sehen fokussiert werden soll (Abbildung 15, links). Metamorphopsie zeigt sich durch Verzerrung der Linien (Abbildung 15, Mitte), Skotome durch graue Areale (Abbildung 15, rechts).

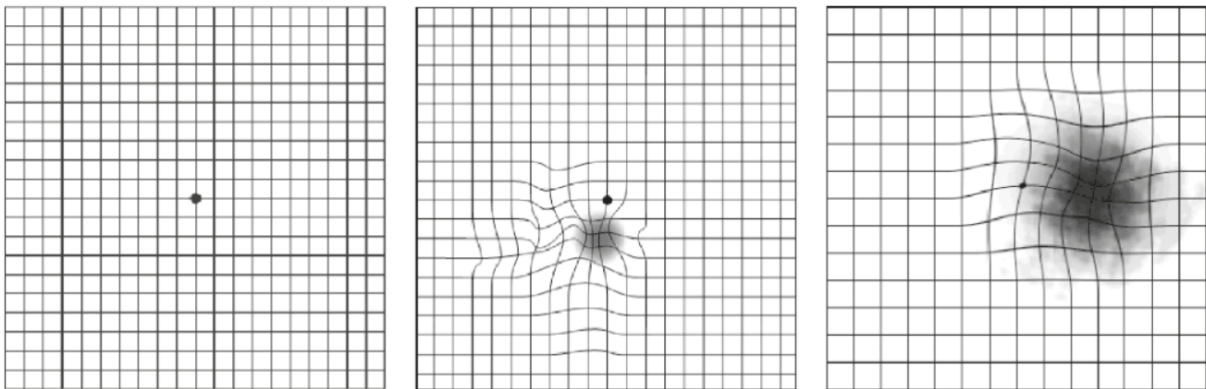


Abbildung 15: Amsler-Gitter zum Selbsttest

Links das den Patienten vorgelegte Gitter, in der Mitte ist eine Darstellung, wie ein Patient mit Metamorphopsien und einem kleinen Skotom das Amsler-Gitter wahrscheinlich sieht und rechts ist eine Darstellung der wahrscheinlichen Wahrnehmung mit einem größeren zentralen Skotom mit einer kleineren Verzerrung dargestellt (Broadway 2013).

Der Selbsttest mit dem Amsler-Gitter ist zwar sehr selektiv, d. h., die oben genannten abnormalen Befunde bei diesem Test deuten mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Retinopathie hin, jedoch ist er nicht sehr sensitiv. In verschiedenen Studien mit AMD-Patienten zeigte der Test nur bei zwischen 30 % und 53 % der Patienten mit einer CNV und bei 30-44 % der Patienten mit einer GA eine Auffälligkeit (Holz et al. 2012). In einer anderen Studie fanden nur 5 von 49 AMD-Patienten, bei denen sich eine CNV entwickelte, diese Veränderung im Amsler-Selbsttest zu Hause (Holz et al. 2012).

1.3.3.2 Funduskopie

Die typischen Veränderungen sowohl der trockenen AMD wie Drusen (Abbildung 6) als auch der feuchten AMD mit CNV und Blutung (Abbildung 7, Abbildung 8 und Abbildung 9, oben links) sind bereits in der einfachen Funduskopie gut zu erkennen und machen diese diagnostische Methode damit unersetzlich. Eine Funduskopie gehört zu jeder Untersuchung eines retinologischen Patienten.

1.3.3.3 Fluoreszeinangiographie

Bei der Fluoreszeinangiographie wird dem Patienten vor der eigentlichen diagnostischen Prozedur Fluoreszein, ein fluoreszierender Farbstoff, intravenös verabreicht. Die Darstellung des Farbstoffs erfolgt mithilfe von Filtern, mit denen sich die unterschiedlichen Blutgefäße des Augenhintergrundes unterscheiden lassen. Im zeitlichen Verlauf (die Untersuchung dauert ca. 10 min) können auch Exsudationsmuster unterschieden werden (Holz et al. 2012). Es lässt

sich so die Fläche einer CNV und oder Blutung besonders gut bestimmen (Abbildung 16, rechts oben).



Abbildung 16: Patient mit Blutung unter dem RPE (weiße Pfeilspitze) und subretinaler Blutung (weißer Pfeil) in der Fundusfarbaufnahme oben links und der Fluoreszenzaufnahme oben rechts. Die OCT (unten) zeigt die Abhebung des RPE durch die darunterliegende Blutung deutlich (Sternchen). Ebenfalls zu sehen sind die retinale Abhebung und diese verursachende Blutansammlung (weiße Pfeile) (Holz et al. 2012)

1.3.3.4 Optische Kohärenztomografie (OCT)

Neben der Fluoreszenzangiographie ist die optische Kohärenztomografie ein unverzichtbares Diagnostikum bei retinalen Veränderungen. Diese Technik wurde 1991 von Huang und Mitarbeitern vorgestellt (Huang et al. 1991). OCT verwendet niedrig-kohärente Interferometrie um ein zweidimensionales Streuungsbild eines Gewebes (Abbildung 17). Diese zweidimensionalen Bilder können mit computerisierten Bildverarbeitungsverfahren in eine dreidimensionale Darstellung kombiniert werden (Abbildung 18).

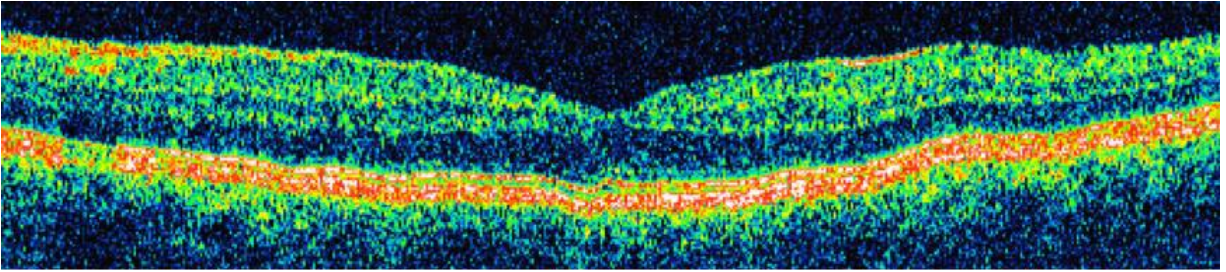


Abbildung 17: Zweidimensionale OCT-Darstellung einer gesunden Retina.
Die Einbuchtung der Fovea ist in der Mitte gut erkennbar.

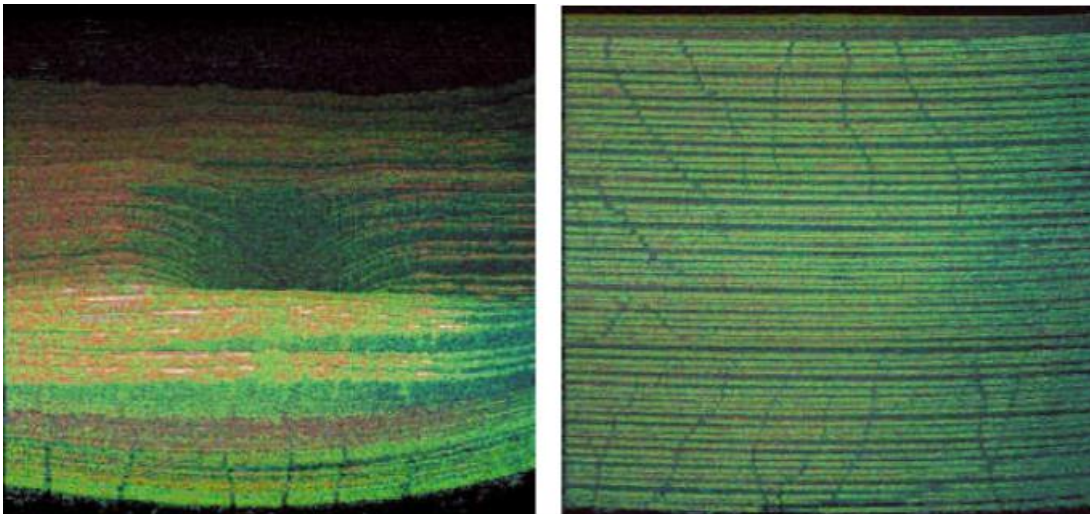


Abbildung 18: Dreidimensionale OCT-Darstellung einer gesunden Retina
Links: von der Seite mit gut sichtbarer Fovea in der Mitte. Rechts ist dieselbe Darstellung in der Rückansicht gezeigt, die die retinalen Gefäße besonders gut abbildet (Augustin 2007)

1.3.3.5 Klinische Zeichen

Die klinischen Zeichen sind oft der erste Grund des Patienten einen Augenarzt aufzusuchen, der dann die Diagnose AMD stellt. Diese Symptome sind Visusverschlechterung, reduziertes Kontrastsehen, Metamorphopsien und sie zeigen sich im Alltag oft in Schwierigkeiten beim Lesen (Visusverschlechterung), besonders wenn die Lichtverhältnisse nicht optimal sind, (Verschlechterung des Kontrastsehens) und ähnlichen Situationen.

Im klinischen Alltag sind die genannten diagnostischen Hilfsmittel relevant und nicht mehr wegzudenken. Bei Verdacht einer neovaskulären AMD erfolgen immer eine Visusprüfung, eine Funduskopie, eine FAG und eine OCT. Im Verlauf wird dann in der Regel mit Visus, Funduskopie und OCT gearbeitet. In unklaren Fällen kann eine erneute FAG erforderlich werden.

1.3.4 Therapie

Die Behandlung der trockenen AMD ist trotz vieler Bemühungen weiterhin schwierig. Sinnvoll scheint eine vitaminreiche Ernährung zu sein, spezielle Nahrungsergänzungsmittel waren in großen prospektiven und randomisierten Untersuchungen nur bei Untergruppen gering wirksam (Holz et al. 2012). Für die feuchte Form der AMD sind im Lauf der vergangenen Jahrzehnte verschiedene Behandlungen in randomisierten Studien untersucht worden (Holz et al. 2012).

Vor der Zeit der Angiogenese-Hemmer (VEGF-Inhibitoren) standen vor allem unterschiedliche Laserbehandlungen im Zentrum des Interesses. In bestimmten Untergruppen konnte dadurch eine Visusverschlechterung verhindert werden, eine Verbesserung des Sehvermögens war nicht möglich.

Die Einführung der Angiogenese-Hemmer hat die Behandlung der feuchten AMD revolutioniert. Angiogenese-Inhibitoren sind humane oder humanisierte Antikörper oder Antikörperfragmente, die gegen Signalmoleküle gerichtet sind, die das Wachstum von neuen Blutgefäßen fördern. Es gibt viele verschiedene Angiogenese-Hemmer, aber in der Therapie

der feuchten AMD werden vornehmlich drei verwendet: Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept, wobei die beiden ersteren von demselben Antikörper abgeleitet sind, der gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichtet ist. Bevacizumab ist ein kompletter Antikörper, während Ranibizumab das kleinere Fab-Fragment ist. Die Therapie erfolgt als intravitreale Injektion, die in regelmäßigen Abständen wiederholt werden muss (Augustin 2007; Holz et al. 2012).

Die Therapie mit dem Angiogenesehemmer Ranibizumab ist sehr effektiv, die hohen Therapiekosten und die dauerhafte Notwendigkeit häufiger Injektionen sind jedoch wichtige Nachteile dieser Therapieform (Feltgen und Hoerauf 2011).

Diese Therapien werden als intravitreale Injektionen in einem „intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM)“ genannten operativen Verfahren unter Tropfanästhesie durchgeführt (Abbildung 19).

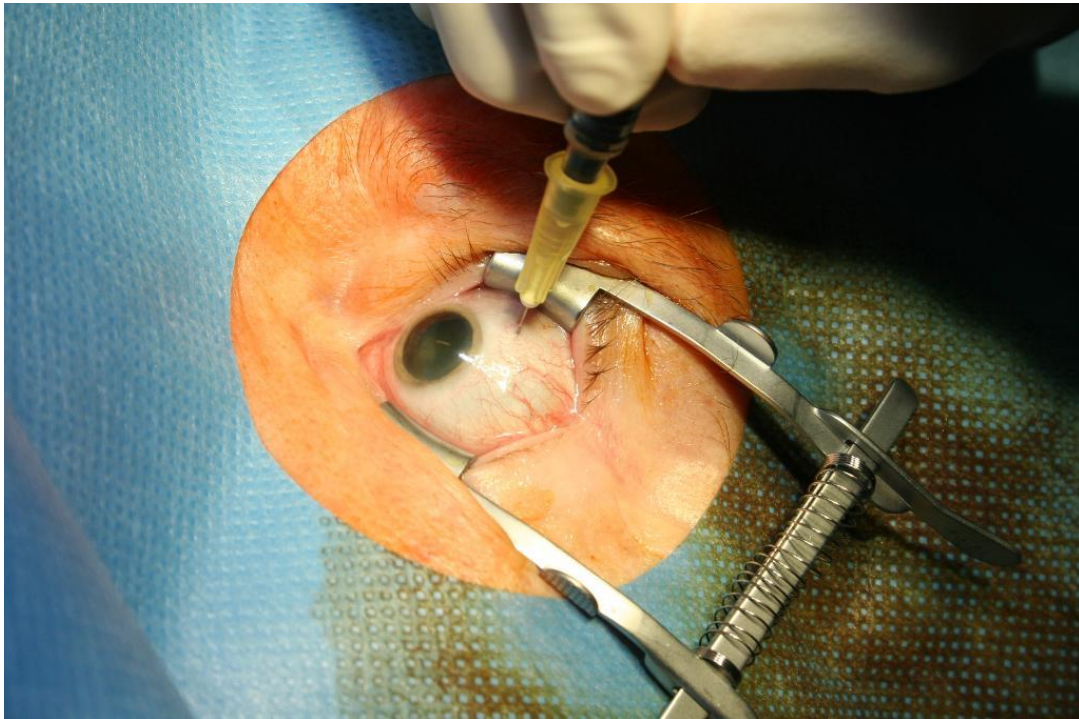


Abbildung 19: Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM).
Diese Darreichungsform wird u. a. auch für Bevacizumab und Aflibercept verwendet

1.4 Der Angiogenese-Inhibitor Ranibizumab (Lucentis®)

VEGF ist ein Wachstumsfaktor, dessen Produktion in einer Vielzahl von Zellen unter anderem durch Sauerstoffmangel induziert werden kann und der die Angiogenese fördert. Er bindet an Tyrosinkinase-Rezeptoren in der Membran von responsiven Zellen, wie z. B. Endothelzellen (Cross und Claesson-Welsh 2001). Es existieren drei verschiedene VEGF-Rezeptoren, die sich in der Affinität zu den verschiedenen VEGF-Isoformen unterscheiden. VEGF-Rezeptor 2 ist der häufigste und für die Angiogenese wichtigste (Cross und Claesson-Welsh 2001). VEGF-Rezeptor 1 moduliert die durch VEGF-Bindung und VEGF-Rezeptor 2 induzierte Signalkaskade und kann wahrscheinlich auch freien VEGF sequestrieren (Cross und Claesson-Welsh 2001). VEGF-Rezeptor 3 ist wichtig für die Lymphangiogenese (Cross und Claesson-Welsh 2001).

Die Bindung von VEGF an seinen Rezeptor führt zu einer Dimerisierung und Aktivierung des Rezeptors durch Transphosphorylierung (Cross und Claesson-Welsh 2001). Diese Aktivierung löst eine Signalkaskade aus, an deren Ende die Aktivierung der Transkription von für die Angiogenese wichtigen Genen und des Zellzyklus steht (Cross und Claesson-Welsh 2001).

Der Angiogenese-Inhibitor Ranibizumab ist ein Fab-Fragment des rekombinanten, humanisierten Antikörpers Bevacizumab, der von Genentech entwickelt wurde und unter dem Namen Avastin auf dem Markt ist. Er bindet an VEGF und verhindert damit dessen Bindung an seinen Rezeptor, wodurch gleichzeitig die Aktivierung der Angiogenese-Signalkaskade verhindert wird. Im Gegensatz zu Avastin, das zur Behandlung von AMD *off-label* verwendet wird, ist Ranibizumab zur Behandlung von AMD und retinalen Ödemen zugelassen. Ranibizumab ist gegen den vaskulären Wachstumsfaktor VEGF gerichtet und inhibiert damit das pathologische Wachstum der retinalen Blutgefäße in der CNV (Augustin 2007; Holz et al. 2012).

Derzeit empfiehlt Genentech in den USA ein monatliches Dosierungsschema, während die European Medicines Agency (EMA) ein monatliches Dosierungsschema bis zur Erreichung der optimalen Visusverbesserung (bis zu drei Monate) und anschließend eine pro re nata (PRN) Behandlung empfiehlt (EMA 2014; Genentech 2014). Die Problematik besteht darin, ein Dosierungsschema zu finden, das optimale Patientenversorgung bei möglichst geringer Belastung der Patienten durch häufige Injektionen garantiert. Die Ergebnisse der Versorgungsforschung belegen eindeutig, dass die Ergebnisse im klinischen Alltag in Deutschland bisher unter dem zu erwartenden Niveau bleiben (Abbildung 20).

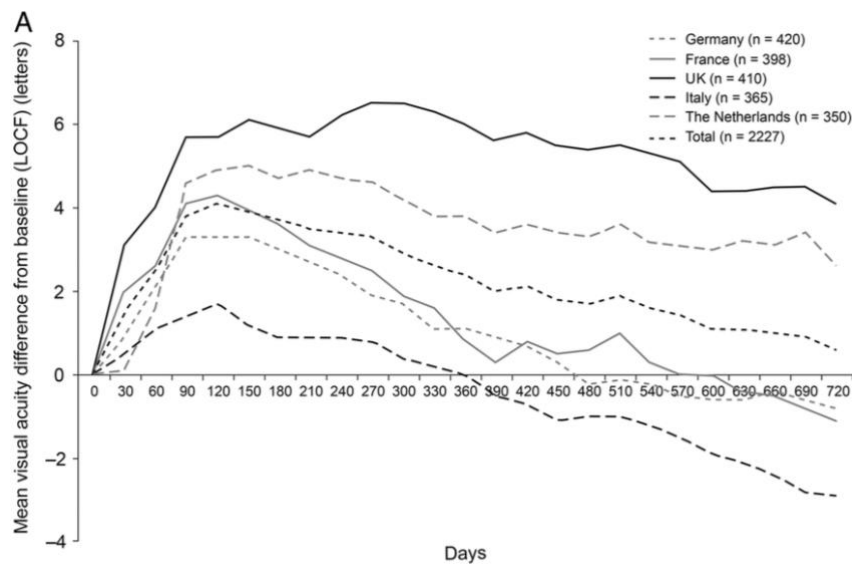


Abbildung 20: Durchschnittliche Visusentwicklung aller Patienten in verschiedenen Ländern in der AURA-Studie (Holz et al. 2015)

Die in Abbildung 21 gezeigten Studien zur Ranibizumab-Wirksamkeit zeigen deutlich, dass ein monatliches Dosierungsschema einem fixen Drei-Monate-Schema überlegen ist. Die Frage, ob eine PRN-Dosierung den Ergebnissen des monatlichen Dosierungsschemas ähnliche Ergebnisse liefern kann, ist bisher nicht geklärt. Es sind inzwischen zwar einige Studien zu diesem Thema veröffentlicht worden, wie in Abbildung 21 zu sehen ist, sind die Ergebnisse jedoch widersprüchlich. Die SAILOR, MONT BLANC und SUSTAIN-Studien lieferten Ergebnisse, die denen der EXCITE-Studie mit fixem alle-drei-Monate-Dosierungsschema sehr ähnlich sind (Holz et al. 2011; Larsen et al. 2012; Rosenfeld et al. 2006a; Rosenfeld et al. 2006b; Schmidt-Erfurth et al. 2011). Die PrONTO-Studie zeigte zwar nach den anfänglichen drei monatlichen Injektionen eine leichte Visusverschlechterung während der PRN-Phase der Studie, jedoch war die Visusverbesserung auch nach Abschluss der PRN-Phase mit den Ergebnissen der Studien mit monatlicher Dosierung vergleichbar (Lalwani et al. 2009). Lala und Mitarbeiter und die CATT-Gruppe fanden in zwei verschiedenen Studien sogar weitere

Visusverbesserungen in der PRN-Phase im Vergleich zu den Ergebnissen nach der Sättigung mit drei monatlichen Injektionen (Lala et al. 2013; Martin et al. 2011). Möglicherweise erklären sich diese Unterschiede durch Unterschiede im untersuchten Patientenkollektiv. So haben Hagstrom und Mitarbeiter genetisch bedingte Unterschiede im Ansprechen auf Ranibizumab gefunden (Hagstrom et al. 2014). Es wäre aber auch denkbar, dass das Monitoring der Patienten per OCT eine bessere Therapie derjenigen Patienten zulässt, die häufigere Injektionen brauchen, was den durchschnittlichen Visus in dieser Gruppe verbessert.

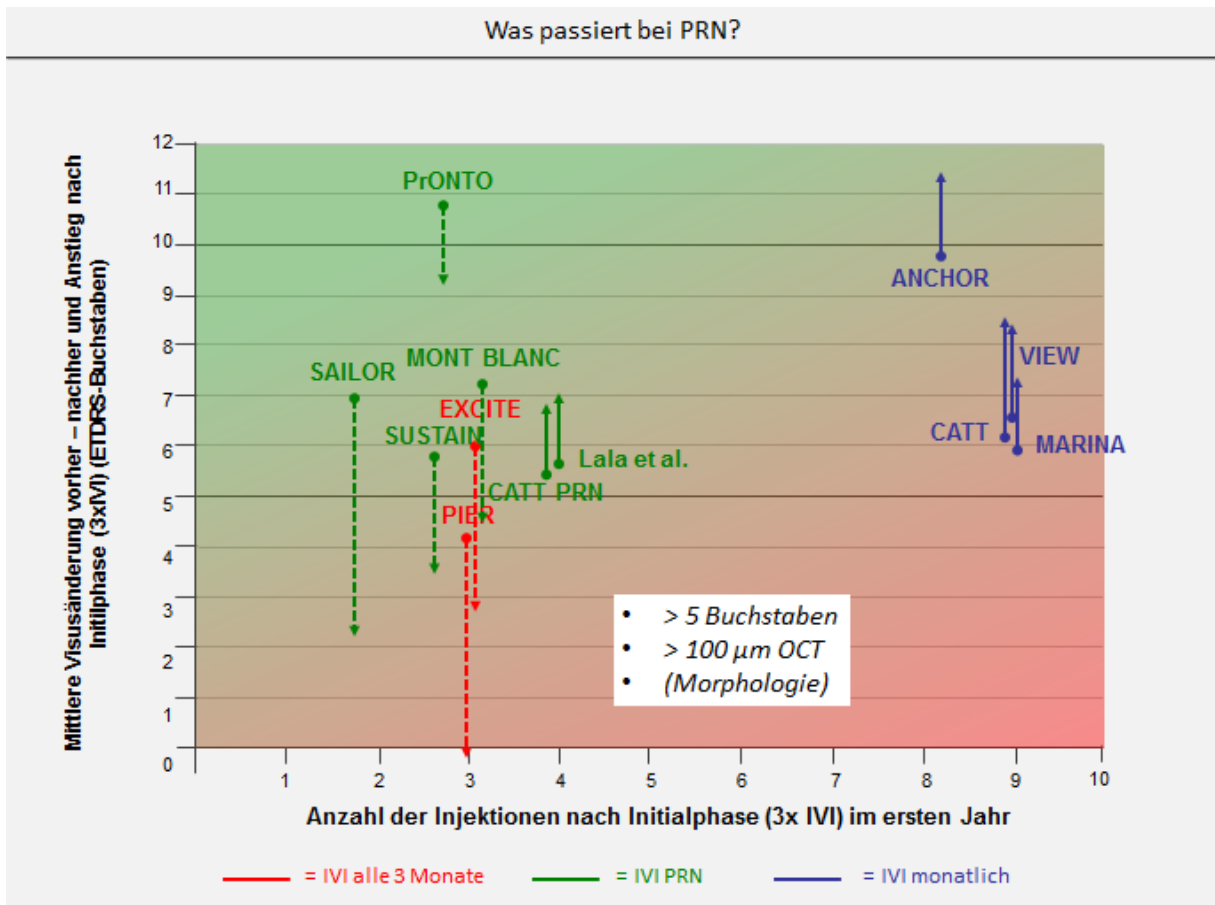


Abbildung 21: Übersicht über die Ergebnisse der wichtigsten Studien zu Ranibizumab-Dosierungsschemata.

Während alle monatlichen Studien (blaue Pfeile) ein spontanes Ansprechen auf die Behandlung mit weiterem Visusanstieg zeigten, waren die Ergebnisse in den beiden Studien, die nach einer fixen

Schema alle drei Monate injizierten (rote Pfeile), schlechter. PRN-Studien (grüne Pfeile) zeigten bisher gemischte Ergebnisse. Der Punkt am Ursprung aller Pfeile markiert den durchschnittlichen Visus nach dreimonatlichen Injektionen. Die Pfeilspitze ist der durchschnittliche Visus am Ende einer 12-monatigen Behandlungs- und Beobachtungsphase

1.5 Fragestellung

Es sollte in einer prospektiven, randomisierten, monozentrischen und offenen Phase-IV-Studie untersucht werden, ob es nach einer initialen Phase, in der Ranibizumab drei Monate lang einmal monatlich verabreicht wurde, eine Behandlung nur bei Bedarf, also bei einer definierten Visusverschlechterung oder Retinaverdickung zu geben, oder in einem fixen 2-monatlichen Schema zu besseren Ergebnissen führt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde nach dem in Abbildung 22 dargestellten Studiendesign durchgeführt. Der Visitenplan ist in Abbildung 22 wiedergegeben.

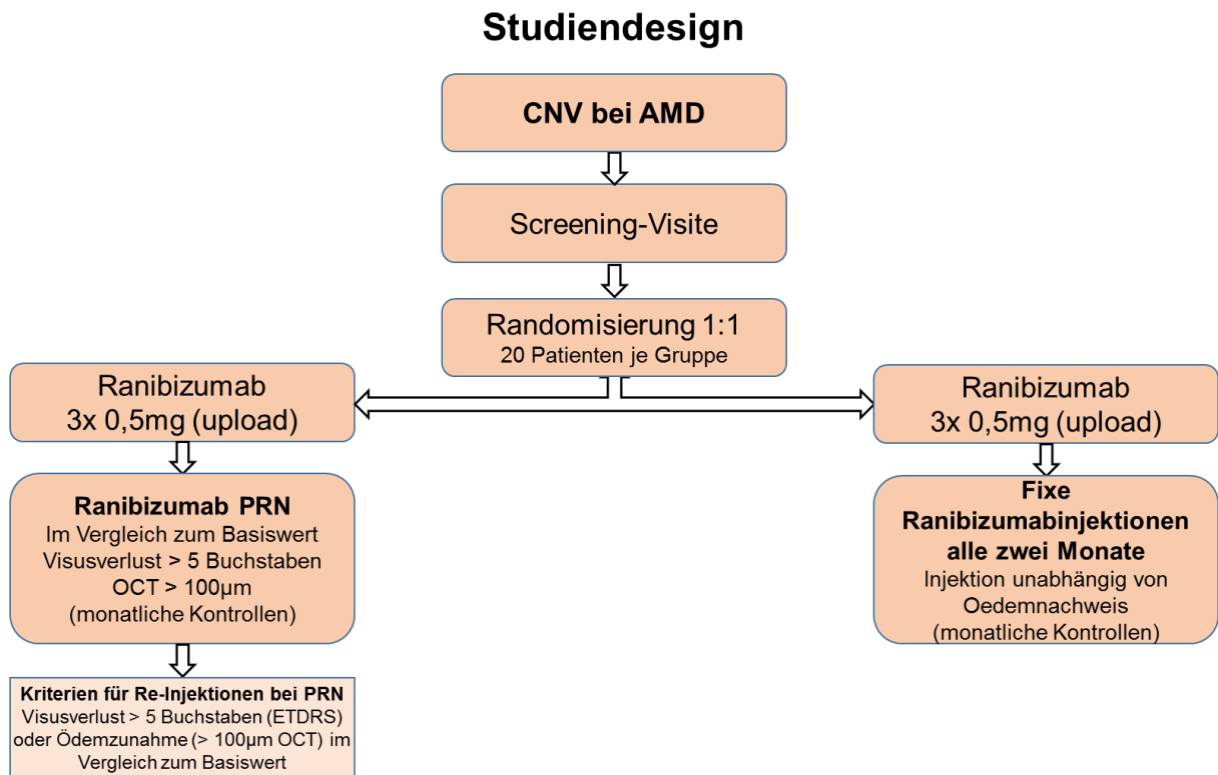


Abbildung 22: Design der Studie als Flussdiagramm.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, PRN: pro res nata (bei Bedarf). CNV: Chorioidale Neovaskularisation

Monitoring der Patienten erfolgte in monatlichem Abstand, dabei wurden jeweils eine körperliche Untersuchung mit Vitalzeichen, eine augenärztliche Untersuchung und ein OCT durchgeführt. Zusätzlich wurde die Sehschärfe gemessen. Eine Fundusfotografie wurde bei der Initialvisite nach drei Monaten Behandlung und am Ende der Studie aufgenommen. Die Untersucher waren gegen die Behandlungsgruppen nicht verblindet. Eine detaillierte Übersicht über Untersuchungen und Behandlungen an den einzelnen Visiten ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

In der Patientengruppe, die bei Bedarf injiziert wurde, basierte die Indikation zur Reinjektion auf Fundusaufnahmen, Visus, Anamnese- und OCT. Spezifisch wurde bei einem Visusverlust von >5 Buchstaben gegenüber der Baseline oder einem Ödem mit mehr als 100 µm Durchmesser reinjiziert. Die Untersuchungen dafür wurden monatlich durchgeführt.

Tabelle 1: Visitenplan der Studie

Visitennummer	Screening	1 (Baseline)	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Monat		0	1	2	2,5	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tag	-10	0	30	60	75	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Einwilligungserklärung		X													
Ein- und Ausschlusskriterien	X	X													
Demografische Daten	X	X													
Screening Fehler		X													
Anamnese/Begleiterkrankungen	X	X													
Körperliche Untersuchung und Vitalzeichen (Blutdruck und Puls)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blutbild	X					X			X						X
Sehschärfe	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Augenärztliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OCT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fundusfotografie	X				X										X
Fluoreszeinangiografie	X				X										X
Lebensqualitätstest (TTO)		X													X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Randomisierung		X													
Tonometrie (Kontrollgruppe)	X	X	X	X			X		X		X		X		X
Medikation Kontrollgruppe		X	X	X			X		X		X		X		X
Tonometrie (bei-Bedarf-Gruppe)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Medikation bei-Bedarf-Gruppe		X	X	X		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
AES und SAEs			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Männliche und weibliche AMD-Patienten über 50 Jahren mit chorioidaler Neovaskularisation, die sowohl klassisch, okkult oder gemischt sein konnte. Die Membrangröße sollte kleiner oder gleich 12-mal des Papillendurchmessers (PD) sein. Die Sehschärfe musste zwischen 20/320 und 20/40 (ETDRS-Tafeln) liegen.

Ausschlusskriterien:

- Membrangröße > 12x PD
- Sehschärfe besser als 20/40 oder schlechter als 20/320
- Alter unter 51 Jahren
- Andere Retinopathien oder die Sehschärfe beeinflussende Augenerkrankungen
- Anamnetisch bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem eingesetzten Medikament oder dessen Inhaltsstoffen oder gegenüber Medikamenten mit ähnlicher chemischer Struktur
- Teilnahme der Patientin/des Patienten an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Einschluss
- Sucht- oder sonstige Erkrankungen, die es der/dem Betreffenden nicht erlauben, Wesen und Tragweite sowie mögliche Folgen der klinischen Prüfung abzuschätzen
- Schwangere oder stillende Frauen
- Frauen mit einer Amenorrhöedauer < 12 Monate

- Anzeichen darauf, dass die Patientin/der Patient die erforderlichen Visiten voraussichtlich nicht wahrnehmen wird (z. B. mangelnde Kooperationsbereitschaft)
- Pigmentepithelabhebung ohne Membrannachweis $\geq 50\%$, retinale angiomatöse Proliferation (RAP), presumed ocular histoplasmosis syndrome (POHS), chorioretinale Anastomose (CRA), myope CNV, CNV nach Trauma, Uveitis, RCS oder anderen Gründe außer AMD
- Pigmentepithelriss
- Subretinale Blutung $\geq 50\%$ der Membran oder ≥ 1 PD
- Subretinale Fibrose oder Aderhaut-Choriokapillarisatrophie
- Vorbehandlung mit Verteporfin (photodynamische Therapie), Bestrahlung, transpupillare Thermotherapie im Studienauge aufgrund der Makuladegeneration
- Behandlung mit Verteporfin am anderen Auge innerhalb von 7 Tagen vor Tag 1
- Frühere Teilnahme an Studien mit anti-angiogenen Substanzen: Pegaptanib, Ranibizumab, Bevacizumab, Anecortave Acetat, Proteinkinase C Inhibitoren
- Vorausgegangene Injektion mit anti-angiogenen Substanzen am Studienauge
- Vorausgegangene fokale subfoveale Laserkoagulation am Studienauge
- Juxta- oder extrafoveale Laserkoagulation am Studienauge bis 1 Monat vor Tag 1
- Vorausgegangene Vitrektomie
- Vorausgegangene Operationen aufgrund der Makuladegeneration.
- Glaukompatienten, die mit prostaglandinhaltigen Augentropfen behandelt werden.

- Andere okuläre Erkrankungen, die nach Einschätzung des Untersuchers eine Operation innerhalb der Studienzeit erforderlich machen oder wahrscheinlich zu einem Sehverlust von 2 Zeilen innerhalb der Studienzeit führen (z. B. Katarakt)
- Akute intraokulare Entzündung im Studienauge
- Glaskörperblutung im Studienauge
- Makulaforamen im Studienauge
- Diabetische Retinopathie
- Vorausgegangene Netzhautablösung im Studienauge
- Uveitis
- Akute Konjunktivitis, Keratitis, Skleritis oder Endophthalmitis
- Aphakie oder Pseudophakie mit defekter Hinterkapsel (Ausnahme Z. n. YAG-Kapsulotomie)
- Myopie über -8 Dioptrien
- Vorausgegangene intraokulare Operationen innerhalb der letzten 2 Monate vor Tag 1 im Studienauge
- Dekompensiertes Glaukom mit einem Druck ≥ 30 mmHg trotz medikamentöser Therapie im Studienauge
- Vorausgegangene filtrierende Glaukomoperation im Studienauge
- Vorausgegangene Hornhauttransplantation am Studienauge
- Vorausgegangener Schlaganfall oder Herzinfarkt
- Laufende Therapie aufgrund einer systemischen Infektion
- Bekannte Allergie gegen Fluoreszein

- Keine ausreichende Qualität der Fundusdokumentation aufgrund des schlechten Einblicks

2.1.2 Studienkollektiv

Es wurde geplant 40 Patienten in die Studie aufzunehmen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

2.1.3 Randomisierung

Die Patienten wurden mit einem Zufallsschema im Verhältnis 1:1 auf die bei-Bedarf-Behandlungsgruppe und die Kontrollgruppe („alle zwei Monate“) verteilt. Die Randomisierung wurde vom Institut für anwendungsorientierte Studien und klinische Forschung (IFS) Göttingen erstellt und in Form von nummerierten Briefumschlägen zur Verfügung gestellt. Die Briefumschläge wurden der Reihe nach gezogen und eröffnet. Die Briefumschläge wurden aufbewahrt und bei den Monitorbesuchen kontrolliert.

2.2 Definition: Bestkorrigierte Sehschärfe

ETDRS-Tafeln wurde zur Bestimmung der bestkorrigierten Sehschärfe verwendet (Abbildung 23). In einer ersten Untersuchung wurden die Tafeln im Abstand von 4 m betrachtet. Wurden mindestens 20 Buchstaben richtig erkannt (N_4), ergab sich eine bestkorrigierte Sehschärfe von $N_4 + 30$. Ist $N_4 < 20$ wurden die Tafeln aus 1 m Entfernung erneut betrachtet. Die Anzahl der

richtig erkannten Buchstaben wurde N_1 genannt. Die bestkorrigierte Sehschärfe war in diesem Fall $N_4 + N_1$.

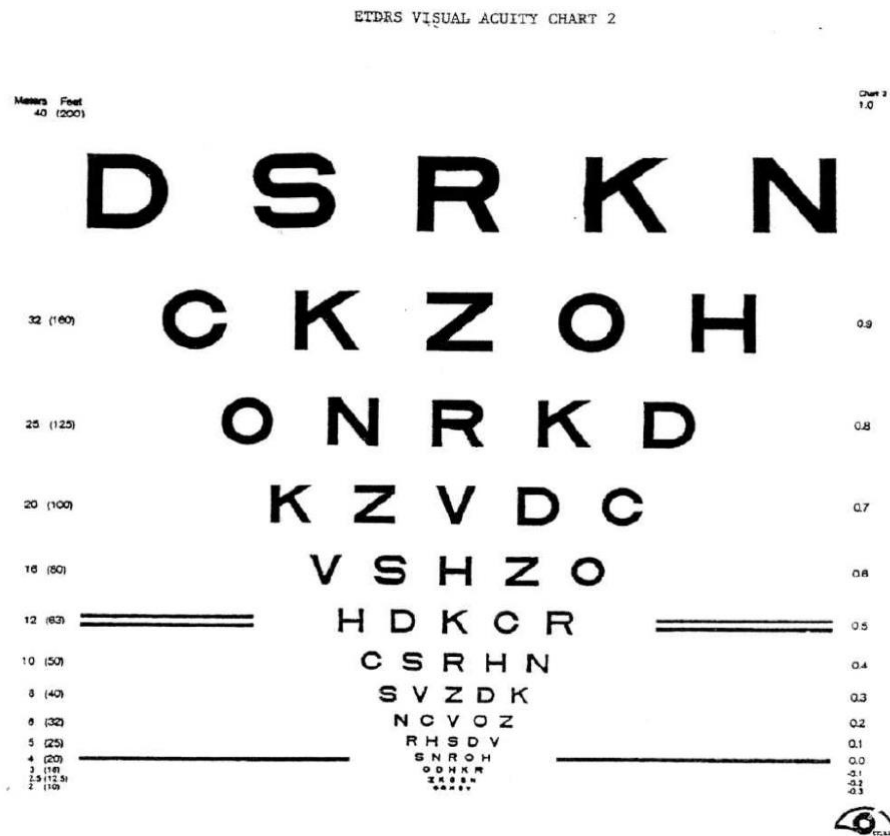


Abbildung 23: Beispiel einer ETDRS-Tafel (Hamilton und Hendershot 2014).

2.3 Endpunkte

Der primäre Endpunkt war die Änderung der best-korrigierten Sehschärfe von baseline bis Monat 12 (Viste 14).

Sekundäre Endpunkte waren:

- Fluoreszenzangiographie: Fläche der Chorioidalen Neovaskularisation (CNV)
- Fundusphotographie: Rate der Patienten mit Blutungen im Auge

- Optische Kohärenztomografie: Netzhautdicke
- Anzahl benötigter Injektionen
- Erwartete Restlebenszeit (Quality of life)
- Rate der Patienten mit Visusgewinn und Visusverlust von mindestens 15 zu Monat 12, im Vergleich zu Baseline gemessen: Membrangröße, Retinadicke

2.4 Statistische Auswertung

Die Studienplanung und die statistische Analyse inklusive der grafischen Darstellungen wurde durch das Institut für anwendungsorientierte Forschung und klinische Studien (IFS) in Göttingen durchgeführt.

2.4.1 Analysekollektive

2.4.1.1 ITT-Kollektiv

Das Intent-to-Treat (ITT)-Kollektiv umfasste alle 40 in die Studie aufgenommenen Patienten, d. h., die Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

2.4.1.2 PP-Kollektiv

Das Per-Protokoll-Kollektiv umfasste alle Patienten, die protokollgemäß behandelt wurden und zu allen Visiten erschienen.

2.4.1.3 Safety-Kollektiv

Alle Patienten, die mindestens einmal mit Ranibizumab behandelt wurden, wurden im Safety-Kollektiv eingeschlossen.

2.4.2 Fehlende Werte

Wenn ein Patient zwei aufeinanderfolgende Visiten versäumte, wurde dies als Studienabbruch gewertet und die Daten dieses Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Vereinzelte stetig fehlende Werte wurden linear interpoliert oder es wurde der letzte verfügbare Wert verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Rekrutierung

Zwischen Februar 2010 und März 2012 wurden 40 Patienten in die Studie aufgenommen. Die geplante und tatsächliche Rekrutierung ist in Abbildung 24 grafisch dargestellt.

Es wurden 25 Frauen im Alter zwischen 51 und 93 Jahren (Durchschnittsalter 79) und 14 Männer im Alter zwischen 69 und 89 Jahren (Durchschnittsalter 80) rekrutiert. Alle zwanzig

Patienten in der „bei-Bedarf“-Behandlungsgruppe schlossen die Studie ab. In der „alle zwei Monate“-Kontrollgruppe brach ein Patient die Studie vorzeitig ab (Tabelle 2).

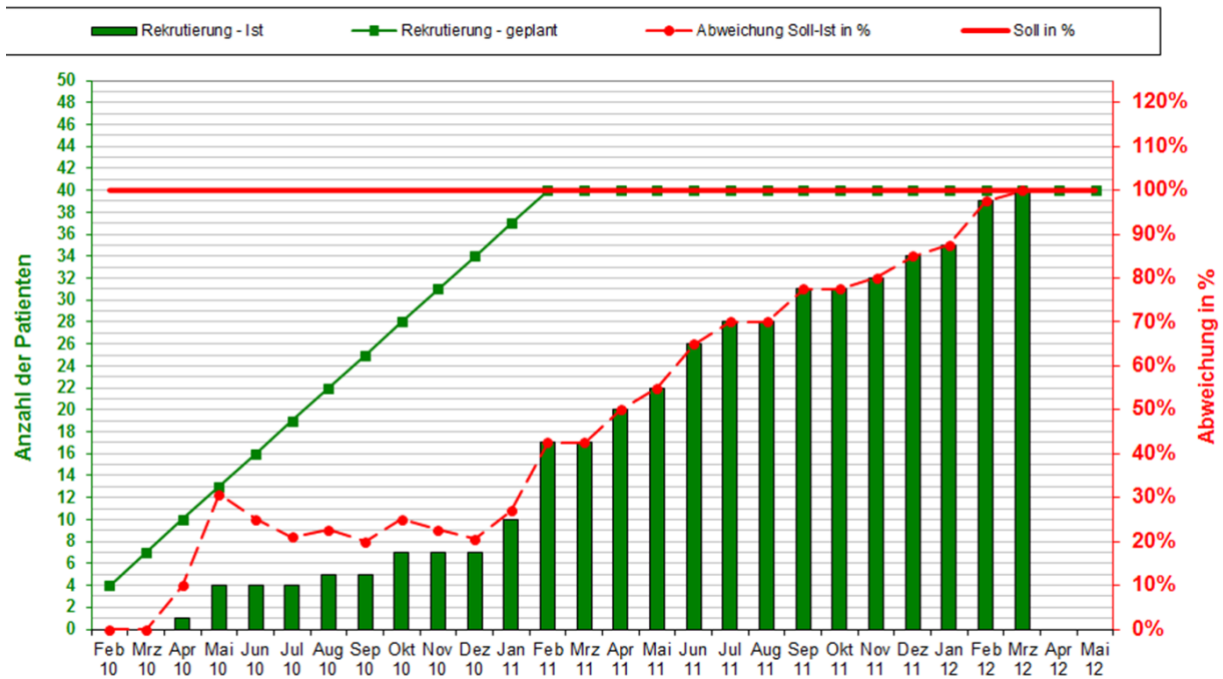


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der geplanten (grüne durchgezogene Linie) und tatsächlichen Patientenrekrutierung (grüne Balken).

Tabelle 2: Demografische Daten des Studienkollektivs

Kriterien	Anzahl (%)	Alter (Median) Min/Max
Eingeschlossen	40 (100)	79 (51/93)
Vorzeitig abgebrochen	1	
Kaukasisch	39 (100)	
Frauen	25 (64)	79 (51/93)
Männer	14 (36)	80 (69/89)
2-monatlich	19	79 (51/93)
On demand (PRN)	20	81 (71/91)
Rechtes Auge	18 (46)	
Linkes Auge	21 (54)	

3.2 Sehschärfe

Die Sehschärfe war vor Beginn der Behandlung mit durchschnittlich 57,95 +/-10,48 gelesenen Buchstaben in der PRN-Gruppe (N=20) und 55,89 +/-14,37 gelesenen Buchstaben in der fixen alle zwei Monate-Gruppe (N=19) vergleichbar, der Unterscheid zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant.

In beiden Gruppen nahm die Sehschärfe innerhalb der ersten drei (einmonatlichen Behandlungen) zu und betrug in der PRN-Gruppe bei der vierten Visite 64,35 +/-12,14 Buchstaben und in der RaBiMo-Gruppe 65,11 +/-18,36 Buchstaben. D.h., der Visusgewinn

war in der PRN-Gruppe 6,4 Buchstaben, während er in der RaBiMo-Gruppe 9,22 Buchstaben betrug. Damit war der Anstieg des Visus in den ersten drei Monaten, in denen beide Gruppen gleichbehandelt wurden, bei der RaBiMo-Gruppe größer (Abbildung 25) als in der PRN-Gruppe.

Am Ende der zwölf-monatigen Behandlungszeit betrug der Visus in der PRN-Gruppe durchschnittlich 65,10 +/-13,49 Buchstaben und in der RaBiMo-Gruppe 67,05 +/-18,27 Buchstaben. Vergleicht man die Differenz zwischen der wichtigen V4 (Kontrolle 2 Wochen nach 3 Injektion, hier wird der maximale Effekt vermutet) und der letzten Kontrolle nach 12 Monaten, sind die Ergebnisse beider Gruppen sehr ähnlich. In der PRN-Gruppe betrug der Unterschied 2 Buchstaben, in der RaBiMo-Gruppe betrug er 3 Buchstaben. Das bedeutet, dass in beiden Gruppen eine Stabilisierung bzw. geringe Verbesserung des initialen Erfolgs erreicht werden konnte.

Vergleicht man die Differenz der Mittelwerte der bestkorrigierten Sehschärfe zwischen Baseline und der letzten Visite (V14), war die RaBiMo-Gruppe der PRN-Gruppe überlegen. Der mittlere Unterschied in der RaBiMo-Gruppe betrug 11,16 Buchstaben, in der PRN-Gruppe lag dieser Wert bei 7,15 Buchstaben (Tabelle 3, $p < 0,0001$).

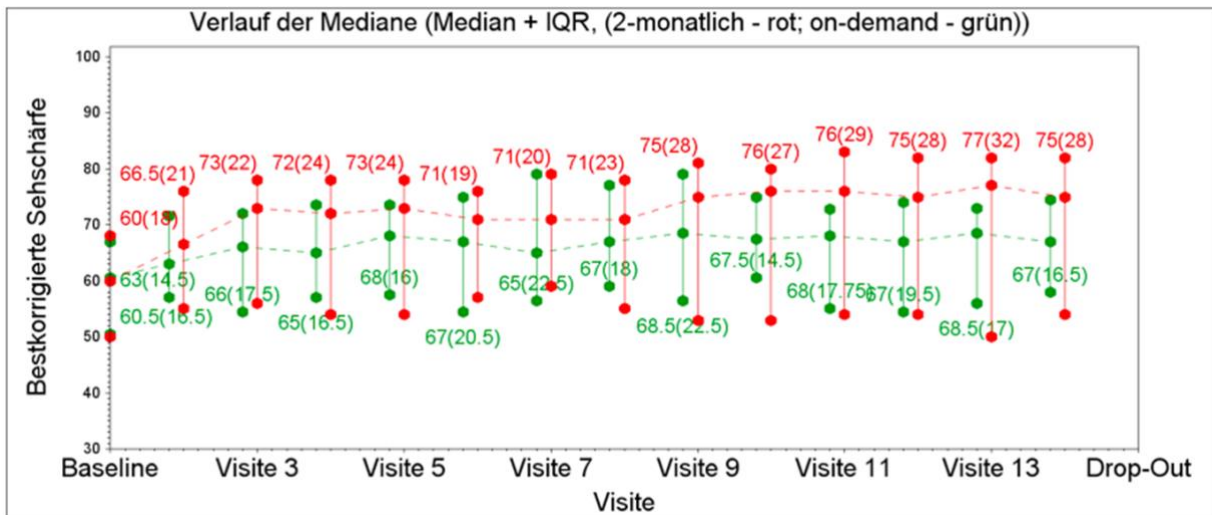


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der bestkorrigierten Sehschärfe als absolute Werte. Der Anstieg in den ersten drei Monaten in der „alle zwei Monate“-Kontrollgruppe ist während der ersten drei Visiten bei gleicher Behandlung in dieser Zeit steiler als in der „bei-Bedarf“-Behandlungsgruppe

Tabelle 3: Vergleich des Visusunterschieds zwischen Baseline und Visite 14

Gruppe	Deskriptive Statistik									Behandlungsunterschied			t-Test		
	N	N Miss	Mittelwert	STD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Schätzer	95 % LCL	95 % UCL	Test-statistik	p-Wert einseitig	
Bei Bedarf	20	0	7,15	10,9	-16	-0,5	6,5	15,5	25	-4,0079	-INF	1,5347	-4,87	37	<0,0001
Alle zwei Monate	19	0	11,16	9,53	-5	4	9	19	32						

Betrachtet man den Visusgewinn- oder Verlust von ≥ 15 Buchstaben (was jeweils einer signifikanten Visusänderung im Einzelpatienten entspricht), zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4 und Tabelle 5). Sechs von 19 Patienten (31,6 %) in der RaBiMo-Gruppe zeigten eine Verbesserung der Sehschärfe von ≥ 15 Buchstaben, während dies in der PRN-Gruppe 8 von 20 Patienten (40 %) waren (Tabelle 4).

Ein Visusverlust von ≥ 15 Buchstaben war in beiden Gruppen weitaus seltener. 2 von 19 Patienten (10,5 %) in der RaBiMo-Gruppe und bei einer von 20 Patienten (5 %) in der PRN-Gruppe zeigte einen signifikanten Visusverlust unter Therapie (Tabelle 5). Der Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4: Visusgewinn (≥ 15 Buchstaben)

Visusgewinn ≥ 15 Buchstaben			
Behandlung	Ja	Nein	N (gesamt)
Alle zwei Monate	6 31.58 %	13 68.42 %	19
Bei Bedarf	8 40%	12 60%	20
Gesamt	14	25	39

Tabelle 5: Visusverlust (≥ 15 Buchstaben)

Visusverlust ≤ 15 Buchstaben			
Behandlung	Ja	Nein	N (gesamt)
Alle zwei Monate	2 10.53 %	17 89.47 %	19
Bei Bedarf	1 5%	19 95%	20
Gesamt	3	36	39

3.3 Zentrale Netzhautdicke

Die mittels OCT gemessene Netzhautdicke nahm von der Baseline zur zweiten Visite in beiden Gruppen signifikant ab ($p < 0,0001$) und verblieb mit geringen Schwankungen auf diesem niedrigen Wert. Die morphologischen Ergebnisse der beiden Gruppen unterschieden sich nicht (Abbildung 26 und Abbildung 27). Bemerkenswert ist der sägezahnähnliche Verlauf der Netzhautdicke in der RaBiMo-Gruppe, der bei der Betrachtung des relativen Behandlungseffekts (Abbildung 27) besonders deutlich wird. Hier wird als Folge ein physischer Stress der retinalen Stabilisatoren (z.B. Müller-Stützzellen) vermutet.

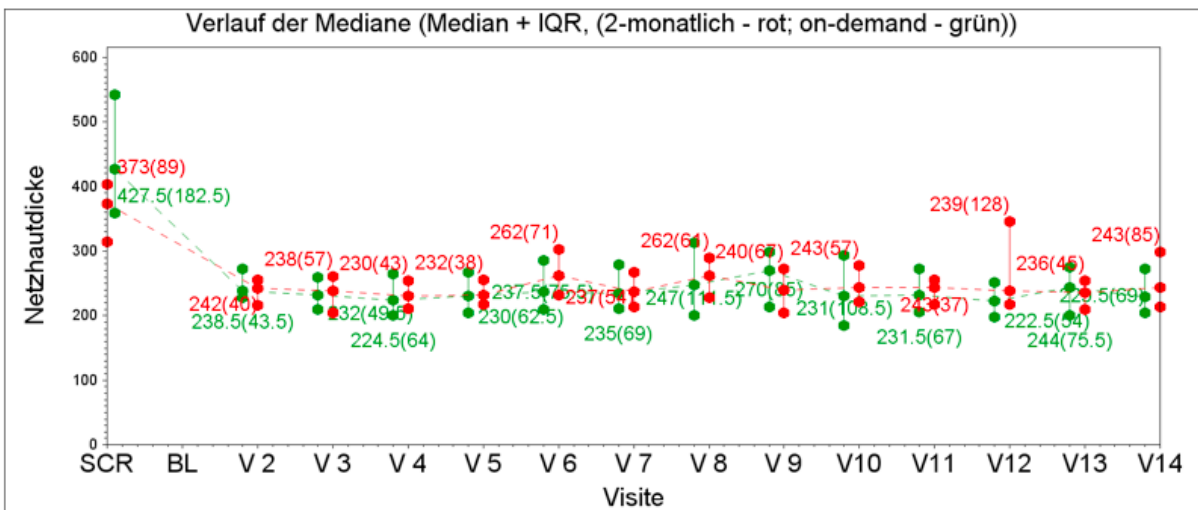


Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der mittels OCT gemessenen Netzhautdicke.

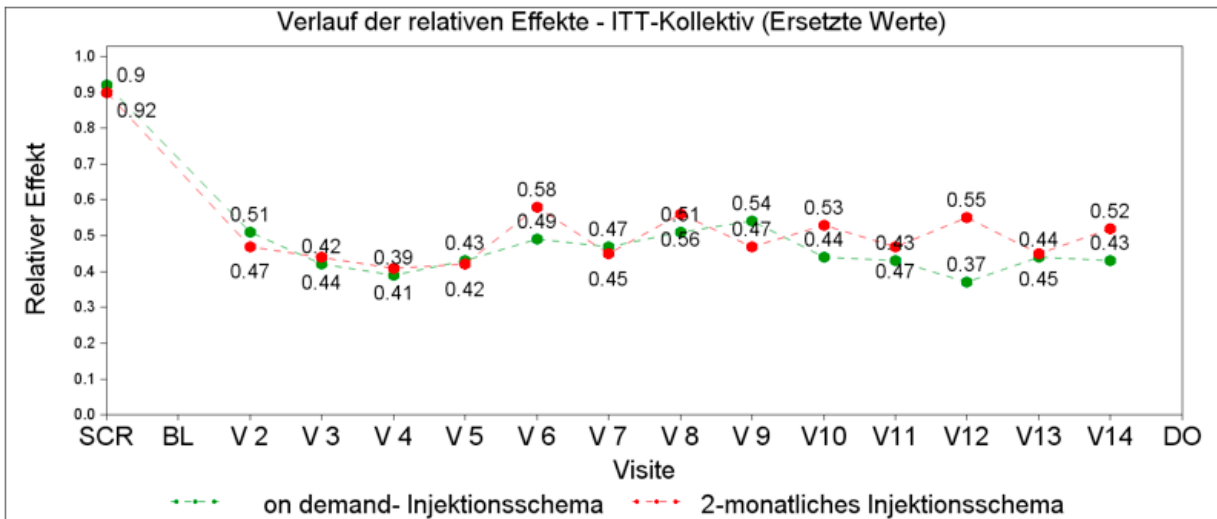


Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf des relativen Behandlungseffekts.

3.4 CNV und retinale Blutungen

Die Fläche der CNV konnte durch die Behandlung stark reduziert werden und stabilisierte sich mit der vierten Visite in beiden Gruppen auf niedrigem Niveau (Abbildung 28). Die Flächenverringerng im Verlauf der Zeit war in beiden Gruppen statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht ($p = 0,4421$).

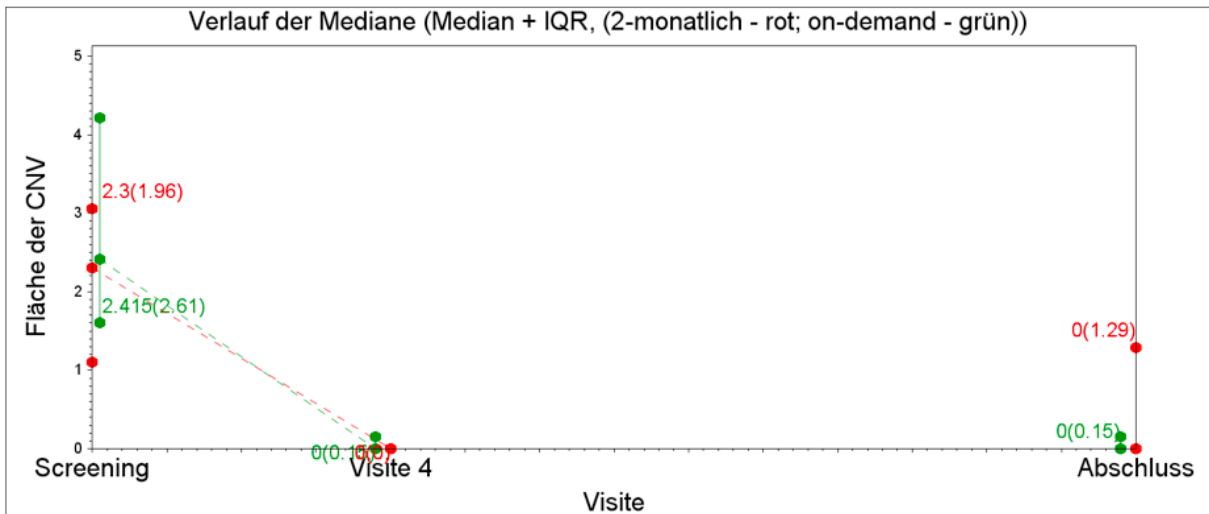


Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf der CNV-Fläche

Die Rate der retinalen Blutungen war in beiden Gruppen über den gesamten Studienzeitraum innerhalb statistisch nicht signifikanter Schwankungen unverändert (Abbildung 29).

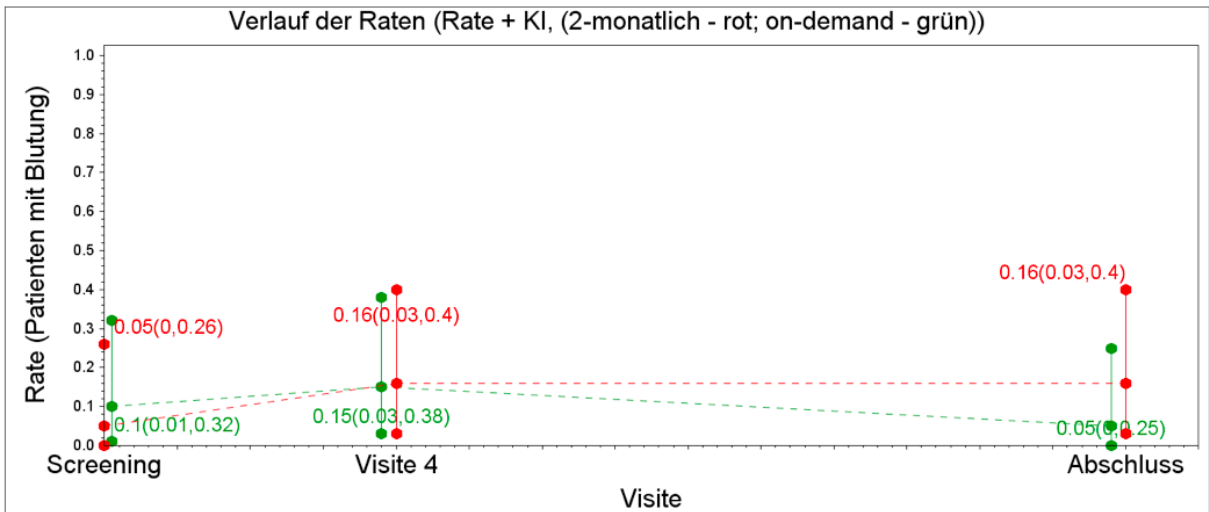


Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf der Rate der Fundusblutungen.

3.5 Anzahl der Injektionen

Die durchschnittliche Anzahl an Injektionen in der PRN-Behandlungsgruppe betrug 5,1 Injektionen über die gesamte Studienzeit, der Median lag bei 4,0. In der RaBiMo-Gruppe

betrug der Durchschnitt 7,79 Injektionen mit einem Median von 8. Eine Übersicht über die Injektionsanzahl im ITT- und PP-Kollektiv und im ITT-Kollektiv mit ersetzten Werten ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Anzahl der Injektionen im Studienzeitraum

Kollektiv	Behandlung	N	Mittelwert	STD	Min	Q1	Median	Q3	Max
ITT	RaBiMo	19	7,79	0,85	5	8	8	8	9
	PRN	20	5,10	2,63	3	3	4	8	11
	Gesamt	39	6,41	2,38	3	4	8	8	11
PP	RaBiMo	13	8,08	0,28	8	8	8	8	9
	PRN	12	5,25	2,30	3	3,5	4	8	9
	Gesamt	25	6,72	2,13	3	4	8	8	9
ITT + ersetzte Werte	RaBiMo	19	8,16	0,37	8	8	8	8	9
	PRN	20	5,10	2,63	3	3	4	8	11
	Gesamt	39	6,59	2,44	3	4	8	8	11

3.6 Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen

Vor- und/oder Begleiterkrankungen waren in der „bei-Bedarf“-Behandlungsgruppe bei 100 % der Patienten (20 von 20) vorhanden (Tabelle 7). Dieser Prozentsatz war in der „alle zwei Monate“-Kontrollgruppe 94,7 % (18 von 19, Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl der Vor- und/oder Begleiterkrankungen im ITT-Kollektiv

Vor- und/oder Begleiterkrankungen	Behandlungsgruppe		
	RaBiMo	PRN	Gesamt
Ja	18 (94,7 %)	20 (100 %)	38 (97,4 %)
Nein	1 (5,3 %)	0 (0 %)	1 (2,6 %)
Gesamt	19 (48,7 %)	20 (51,3 %)	39 (100 %)

Nebenwirkungen (adverse events – AE) traten im Studienzeitraum bei 13 von 20 Patienten (65 %) in der PRN-Gruppe und bei 15 von 20 Patienten (75 %) in der RaBiMo-Gruppe auf (Tabelle 8). Die Gesamtzahl von AEs in der PRN-Gruppe (n= 30) und der RaBiMo-Gruppe (n=35) sind in Tabelle 9 gelistet. Es gab 14 schwere AEs (severe adverse events – SAE) in der PRN-Gruppe und 7 in der RaBiMo-Gruppe (Tabelle 10).

Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit AEs

AEs	Behandlungsgruppe
-----	-------------------

	RaBiMo	PRN	Gesamt
Ja	15 (75 %)	13 (65 %)	28 (70 %)
Nein	5 (25 %)	7 (35 %)	12 (30 %)
Gesamt	20 (50 %)	20 (50 %)	40 (100 %)

Tabelle 9: Gesamtzahl der AEs im Kollektiv

AEs	Behandlungsgruppe		
	RaBiMo	PRN	Gesamt
Anzahl	35 (53.85 %)	30 (46,15 %)	65 (100 %)

Tabelle 10: Gesamtzahl der SAEs im Kollektiv

AEs	Behandlungsgruppe		
	RaBiMo	PRN	Gesamt
Anzahl	7 (33.33 %)	14 (66,67 %)	21 (100 %)

In beiden Behandlungsgruppen waren jeweils sechs Patienten von SAEs betroffen. Die SAEs in der PRN-Gruppe waren im Einzelnen: Rezidiv eines M. Hodgkin, Spondylodiszitis, periphere arterielle Verschlusskrankheit mit Amputation, Knieempyem, Synkope, Diarrhoe, Tod (zwei Patienten), infektiöse Keratitis des zweiten Auges, Makulablutung im zweiten Auge und CNV im zweiten Auge. Bei der RaBiMo-Gruppe traten ein sturzbedingter Schambeinbruch, Verdacht auf transiente ischämische Attacke, Apoplex, hypertensive Krise,

Bauchaortenaneurysma und Virusinfekt mit Harnwegsinfekt auf. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen oder im Verlauf der Zeit waren jeweils nicht signifikant ($p = 0,067$ für den Vergleich der Gruppen und $p = 0,87$ für den Verlauf).

Die subjektive Empfindung der Sicherheit der Medikation wurde durch die Antwort auf die Frage, wie viele Jahre die Patienten noch zu leben erwarten, geklärt (TTO). Die erwartete Restlebenszeit veränderte sich im Lauf der Studiendauer in keiner der beiden Gruppen (Abbildung 30 und Abbildung 31).

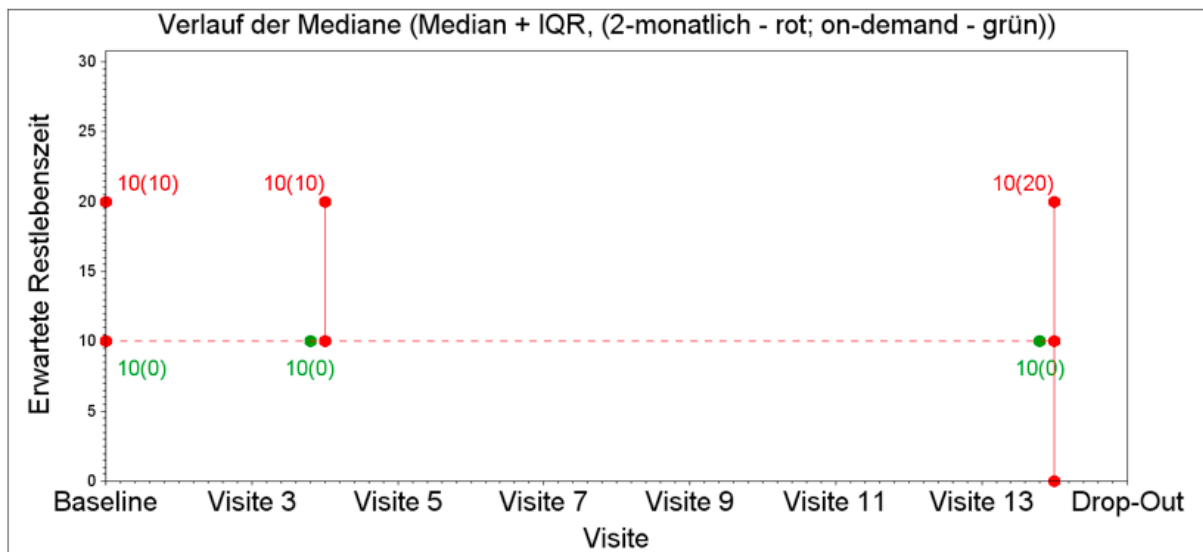


Abbildung 30: Verlauf der Median der erwarteten Restlebenszeit

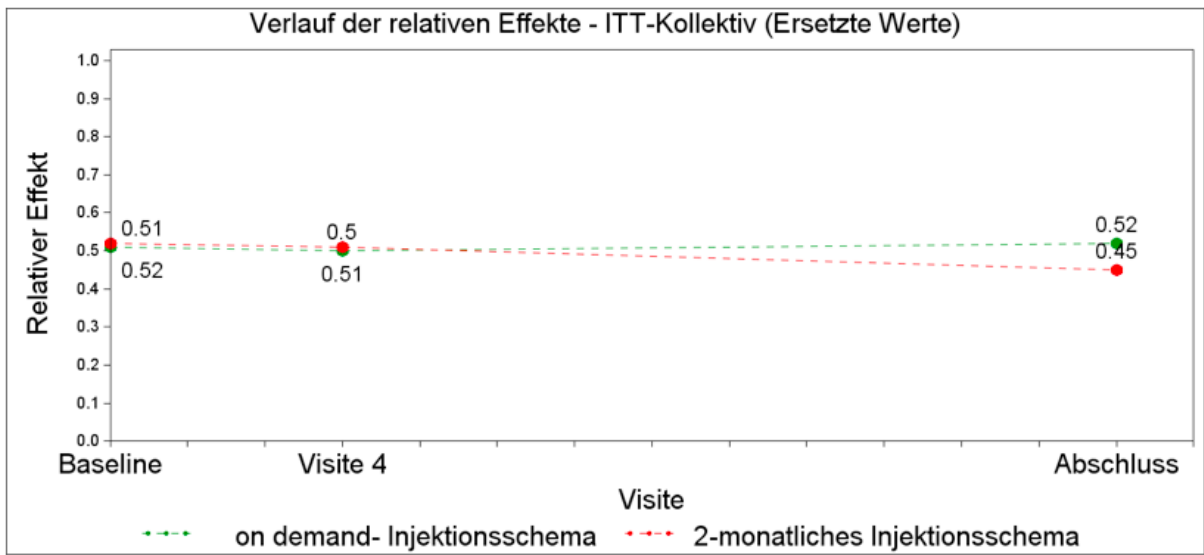


Abbildung 31: Verlauf der relativen Effekte der erwarteten Restlebenszeit

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit von Ranibizumab zur Behandlung der chorioidalen Neovaskularisation im Rahmen einer AMD untersucht, die umgangssprachlich auch als ‚feuchte Makuladegeneration‘ bezeichnet wird. Hierzu wurden zwei verschiedene Behandlungsschemata, (1) ein fixes Schema mit Ranibizumab-Injektionen alle zwei Monate (RaBiMo) und (2) ein vom Visus und morphologischen Parametern abhängiges Schema mit Ranibizumab-Injektionen bei Bedarf (Pro-Re-Nata; PRN) miteinander verglichen. Beide Gruppen wurden zuvor innerhalb der ersten drei Monate mit monatlichen Injektionen behandelt (Initialphase).

Hintergrund der Untersuchung war die Beobachtung, dass die üblichen monatlichen Untersuchungsintervalle, die für den Erfolg der Behandlung ausschlaggebend sind, im klinischen Alltag oft nicht eingehalten werden können. Die sog. Patientenadhärenz ist geringer als erhofft, und viele Patienten verlieren ihre Sehschärfe aus logistischen Gründen (siehe Real-Life-Studien AURA und OCEAN) (AURA, Holz et al. 2015).

Ein fixes Schema mit etwas größeren Behandlungsintervallen könnte also eine Behandlungsalternative darstellen. Andererseits ist dabei aber Vorsicht geboten, da eine Studie, die ein 3-monatliches Intervall mit einer Behandlung bei Bedarf verglich, einen deutlichen Visusverlust in der Gruppe mit den fixen Intervallen verzeichnen musste. Da die 3-monatlich Injektion damit eine Untertherapie darstellt, haben wir in der aktuellen Studie die 2-monatlich Behandlung getestet, aus Sicherheitsgründen aber monatlich kontrolliert.

In der RABIMO-Studie verbesserte sich der Visus in beiden Gruppen während der ersten 3 Monate signifikant, es bestand trotz identischer Behandlung zusätzlich ein signifikanter

Gruppenunterschied zugunsten der Gruppe mit dem fixen Schema (RaBiMo). Der Gruppenunterschied wurde aber bereits in den ersten 3 Monaten erreicht, in denen beide Gruppen gleichbehandelt wurden. Dieser Unterschied kann bei gleichen Ausgangsdaten nur durch einen zu geringen Stichprobenumfang erklärt werden. Als die Studie geplant wurde, waren Gruppengrößen von $n=20$ in der Ophthalmologie üblich, auch die Besprechung der Gruppengröße mit den Mitarbeitern der medizinischen Statistik kam zu keinem anderen Ergebnis. Entscheidend ist aber, dass in den restlichen 9 Monaten der Visus auf dem jeweils nach 3 Monaten erreichten Niveau stabilisiert werden konnte. Hier fand sich kein Gruppenunterschied mehr. Funktionell müssen beide Behandlungen demnach als gleichwertig interpretiert werden.

Die morphologischen Ergebnisse waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die zentrale Netzhautdicke verringerte sich unter Behandlung signifikant und statistisch vergleichbar in beiden Gruppen, wobei die Netzhautdicke in der RaBiMo-Behandlungsgruppe einen sägezahnförmigen Verlauf zeigte, während sie in der PRN-Gruppe konstant blieb. Diese Befunde wurden später auch in anderen Studien beschrieben, die mit anderen Substanzen eine 2-monatige Injektion propagierte (VIEW Studien) (Chakravarthy et al. 2012). Die CNV-Gesamtfläche nahm in beiden Gruppen signifikant ab, eine Membranaktivität war am Ende der Studie in keiner Gruppe feststellbar. Es bestand somit beim Abschluss der Studie bei den morphologischen Parametern kein Gruppenunterschied.

Überraschend war allerdings der signifikante Unterschied bei der Anzahl der erforderlichen intravitrealen Injektionen: in der PRN-Gruppe waren signifikant weniger Injektionen erforderlich als in der RaBiMo-Gruppe (Median 4 versus 8 Injektionen). Während die 8 Injektionen durch das fixe Schema gesetzt sind und erwartet wurden, war die geringe Zahl in

der PRN-Gruppe etwas überraschend, denn erwartet worden wären 7-8 Injektionen (Chakravarthy et al. 2012).

Viele der in dieser Diskussion erwähnten Studien waren zum Zeitpunkt der Konzeption der aktuellen RABIMO-Studie noch nicht publiziert.

4.1 Rekrutierung

Bei der RABIMO-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, monozentrische Phase-IV-Studie. Insgesamt wurden 40 Patienten rekrutiert, so dass in beiden Untergruppen 20 Patienten eingeschlossen waren. Damit handelt es sich bei der RABIMO-Studie um eine im Vergleich etwas kleinere Gruppe (Chakravarthy et al. 2012; Larsen et al. 2012; Martin et al. 2011; Regillo et al. 2008; Rosenfeld et al. 2006a), wir haben aber versucht, über sehr strikte Ein- und Ausschlusskriterien ein möglichst homogenes Patientengut zu erhalten. Nur ein Patient (2,5%) brach die Studie vorzeitig ab.

4.2 Sehschärfe

Auffallend war der signifikante Visusunterschied in der identischen initialen Behandlungsphase während der ersten 3 Monate, der bis zum Schluss der Studie unabhängig vom Injektionsprotokoll stabil war. Da dieser Unterschied bereits während der initialen Behandlungsphase zu beobachten war, handelt es sich dabei höchstwahrscheinlich um einen zufälligen Unterschied, bei dem - bedingt durch die relativ kleine Gruppengröße im Sinne

eines Stichprobenfehlers - mehr Patienten, die schlechter auf die Behandlung ansprachen, in die PRN-Gruppe rekrutiert wurden. Das Phänomen des unterschiedlichen Ansprechens auf die initiale Injektionsserie wurde auch in einer großen prospektiven Phase-IV-Studien berichtet (AURA, Holz et al. 2015).

Sobald ab der dritten Visite ein Plateau in der bestkorrigierten Sehschärfe in beiden Gruppen erreicht wurde, blieb dieser Durchschnittswert mit geringen Schwankungen in beiden Gruppen für die gesamte Reststudiendauer auf diesem Niveau stabil. Dies lässt ebenfalls vermuten, dass der gefundene statistisch signifikante Unterschied in der durchschnittlichen Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe, die zwischen den beiden Gruppen beim Vergleich der Sehschärfe in der Baselinevisite und der letzten Visite (V14) festgestellt wurde, auf einen Stichprobeneffekt zurückzuführen ist.

Vergleichbare Ergebnisse wurden auch gefunden, wenn die Anzahl der Patienten mit Visusgewinn- bzw. Verlust von ≥ 15 Buchstaben in beiden Gruppen verglichen wurden. Auch hier waren die Ergebnisse nahezu identisch, was auf einen vergleichbaren Effekt der Behandlungsstrategien hindeutet.

Allerdings gibt es auch Studien mit einem häufigeren Injektionsschema, die nach einem Jahr Beobachtungsdauer einen leichten Visusverlust beschrieben haben. So fanden beide große unabhängigen Vergleichsstudien (CATT- und IVAN-Studie), die beide mehrere Behandlungsgruppen hatten und unter anderem den Effekt einer monatlichen Ranibizumab-Injektion mit einer Ranibizumab-Injektionen bei Bedarf verglichen, einen ähnlichen und signifikant nicht unterschiedlichen Wert in beiden Gruppen.

Auch die Studie von Hagstrom und Mitarbeitern, deren Ergebnisse 2014 veröffentlicht wurden, verglich unter anderem monatliche Ranibizumab-Injektionen mit Ranibizumab-Injektionen bei Bedarf. Hier wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beschrieben, was die Ergebnisse in der hier vorgestellten Studie bestätigt (Hagstrom et al. 2014).

Im Gegensatz zu der bereits erwähnten PIER-Studie, in der das dreimonatliche fixe Injektionsschema getestet wurde, welches schließlich als unzureichend bewertet wurde, (Regillo et al. 2008), war das zweimonatliche fixe Injektionsschema der RABIMO-Studie in der Lage, in Bezug auf die Visusentwicklung eine statistisch signifikante Verbesserung zu zeigen.

4.3 Änderung der zentralen Netzhautdicke

In beiden Gruppen verringerte sich die foveale Netzhautdicke nach der ersten Injektion und verblieb dann auf diesem Wert, wobei nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand. Dieses Ergebnis wird von anderen Studien bestätigt (Heier et al. 2012; Larsen et al. 2012; Martin et al. 2011; Regillo et al. 2008): es zeigte sich in einem Überblick über die verschiedenen Studien, dass die Netzhautdicke bei monatlicher Dosierung im Vergleich zu größeren Injektionsintervallen am geringsten war.

Dieses Ergebnis wird auch in einer anderen Studie bestätigt, die Ranibizumab und Bevacizumab jeweils monatlich und bei Bedarf miteinander verglich. Auch hier war die Reduktion der zentralen Retinadicke in der monatlich behandelten Ranibizumab Gruppe am größten (Martin et al. 2011).

In einer anderen großen unabhängigen Studie (IVAN) von Chakravathy, die eine kontinuierlich monatlich behandelte Gruppe mit einer bei Bedarf behandelten Gruppe verglich, wurde allerdings eine geringere Netzhautdicke bei den kontinuierlich behandelten Patienten im Vergleich zu den bei Bedarf behandelten Patienten festgestellt (Chakravathy et al. 2012). Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf den Unterschied im Studiendesign (monatlich im Vergleich zu zweimonatlichen Injektionen in der kontinuierlichen Gruppe) zurückzuführen.

Wenn man die signifikante Verbesserung der Sehschärfe betrachtet, in der auch die „bei-Bedarf“-Gruppe insgesamt einen Visusgewinn zeigte und die durchschnittliche bestkorrigierte Sehschärfe auch in der Erhaltungsdosierungsphase stabil blieb, liegt der Schluss nahe, dass es nicht notwendig ist, bis zu einem Wirksamkeitsmaximum in Bezug auf die Netzhautdicke zu therapieren. In den VIEW I- und II-Studien mit Aflibercept zeigte sich eine Fluktuation ähnlich einem Sägezahnmuster in der mittleren Netzhautdicke als Funktion der Behandlungszeit (Heier et al. 2012, Abbildung 32). Ein ähnliches Muster zeigte sich auch in unserer Studie (zum Vergleich noch einmal in Abbildung 33 dargestellt) und könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Rezeptoren oder die Müllerzellen bei einem längeren Behandlungsintervall leiden, ohne dass dies bei der im Vergleich zum OCT weniger sensitiven Visusmessung detektierbar ist. Da die Netzhautdicke bei einer erneuten Injektion wieder abnimmt, scheint dieser Effekt reversibel zu sein. Dieser Effekt könnte sich bei einer Gesichtsfelduntersuchung zeigen, um die zentrale Flächenantwort der Netzhaut zu ermitteln. Diese erfolgte bisher aber noch in keiner Studie.

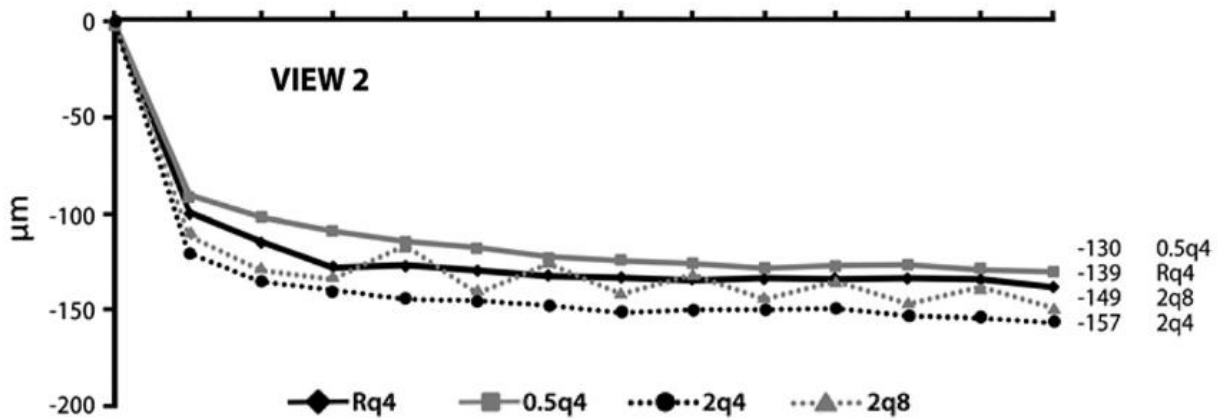


Abbildung 32: Entwicklung der mittleren Netzhautdicke der VIEW I- und II-Studien (Heier et al. 2012). Rq4: 0,5 mg Ranibizumab monatlich; 0.5q4: 0,5 mg Aflibercept monatlich; 2q4: 2 mg Aflibercept monatlich; 2q8: Aflibercept alle 2 Monate nach drei initialen monatlichen Injektionen. Beachtenswert ist das Sägezahnmuster in der Gruppe, die eine fixe Injektion alle 8 Wochen erhielt.

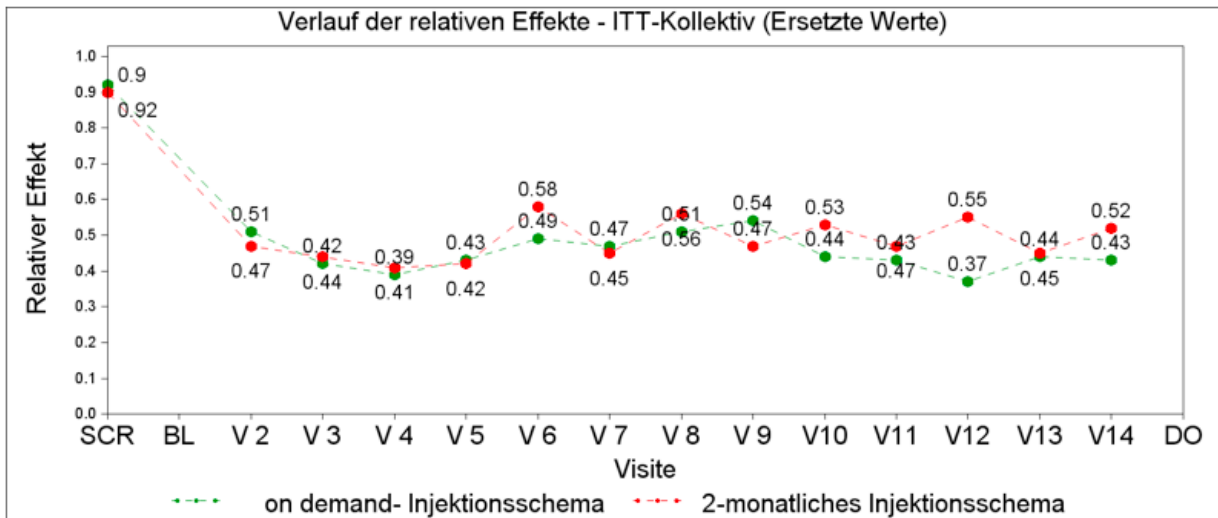


Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf der relativen Behandlungseffekte in Bezug auf die Netzhautdicke im Vergleich zu den Ergebnissen der VIEW I- und II-Studien (Heier et al. 2012), die in Abbildung 32 dargestellt sind. (wie Abbildung 27)

4.4 CNV und retinale Blutungen

Die durchschnittliche CNV-Gesamtfläche nahm im Studienverlauf in beiden Gruppen im selben Maß ab und stabilisierte sich auf niedrigem Niveau. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde nicht festgestellt. Auch hier zeigte der Vergleich zur PIER Studie mit einem fixen alle-drei Monate Injektionsprotokoll (Abbildung 34), dass ein solch langer Abstand von drei Monaten zwischen den Injektionen zu lange ist, um die in unserer Studie erzielte Stabilisierung der CNV-Fläche zu erreichen zwischen den Injektionen.

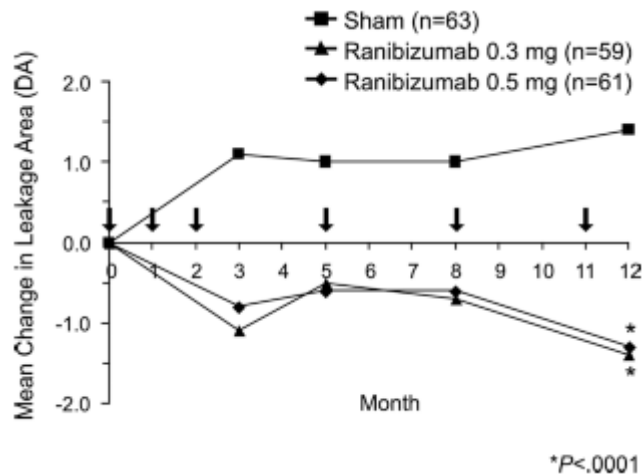


Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf der CNV-Fläche in der PIER-Studie (Regillo et al. 2008). Pfeile markieren den Zeitpunkt der einzelnen Ranibizumab-Injektionen.

Interessanterweise war in der Studie von Heier und Mitarbeitern, in der Ranibizumab mit Aflibercept verglichen wurde, nur die 2-mg-Dosierung von Aflibercept alle vier Wochen der 0,5mg Ranibizumab-Dosierung gleichwertig (Heier et al. 2012). Sowohl 0,5mg Aflibercept alle vier Wochen als auch 2mg Aflibercept alle 8 Wochen reduzierten die CNV-Fläche, jedoch

nicht im selben Ausmaß wie 0,5mg Ranibizumab alle vier Wochen. CNV-Flächen wurden in anderen Studien, die 0,5mg Ranibizumab alle vier Wochen mit anderen Dosierungsschemata wie in unserer Studie verglichen, nicht angegeben, so dass es nicht möglich ist, die Ergebnisse der Studie hier direkt mit Dosierungsschemata, in denen 0,5mg Ranibizumab alle vier Wochen gegeben wurde, zu vergleichen.

Die Rate der retinalen Blutungen veränderte sich in der RABIMO-Studie im gesamten Studienverlauf in beiden Gruppen nicht. Daten zu retinalen Blutungen sind in den oben diskutierten veröffentlichten Studien zur Wirksamkeit von Ranibizumab nicht enthalten.

4.5 Anzahl der Injektionen

Vergleicht man die Mediane der beiden Behandlungsgruppen in unserer Studie, zeigt sich, dass die PRN-Gruppe nur halb so viele Injektionen wie die RaBiMo-Gruppe erhielt. Wie schon oben erwähnt, zeigte die PIER-Studie bei allen untersuchten Endpunkten, dass eine Reduktion der Injektionsanzahl durch die Verwendung eines fixen Injektionsschemas alle drei Monate nur unzureichende Wirksamkeit aufweist (Regillo et al. 2008).

In unserer Studie gab es einzelne Patienten in der PRN-Gruppe, die mehr Injektionen erhielten als die Patienten in der RaBiMo-Gruppe. Die maximale Anzahl der Injektionen in der PRN-Gruppe war 11 im Vergleich zu 9 in der RaBiMo-Gruppe. Diese Patienten wären mit einem fixen injektionsreduzierenden Behandlungsschema unterversorgt gewesen. Das Ergebnis spricht nicht generell gegen ein fixes Schema, es spricht aber für die monatliche Kontrolle.

Auch in der CATT-Studie erhielten einzelne Patienten in der Ranibizumab-bei-Bedarf-Gruppe mit maximal 13 Injektionen mehr Behandlungen als die PRN-Gruppe in unserer Studie, wobei allerdings die durchschnittliche Anzahl an Injektionen geringer war (Martin et al. 2011). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der IVAN-Studie, in der unter anderem Ranibizumab bei Bedarf mit monatlichem Ranibizumab verglichen wurden (Chakravarthy et al. 2012). Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Verringerung der Anzahl der Injektionen für viele Patienten möglich ist, dass jedoch einige Patienten von häufigeren Injektionen profitieren. Eine individuelle Behandlungsgestaltung mit monatlicher OCT-Untersuchung, Visusbestimmung und Funduskopie scheint daher notwendig.

Eine weitere Studie zum Dosierungsschema von Ranibizumab bestätigt diese Ergebnisse. Cohen und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv die Visusveränderung in einer Gruppe von 27 Patienten, die Ranibizumab nach drei initialen monatlichen Injektionen alle zwei Monate für eine Gesamtstudiendauer von 12 Monaten erhalten hatten (Cohen et al. 2014). Obwohl sich die mittlere Sehschärfe um 8,4 Buchstaben verbesserte (11 davon sogar ≥ 15 Buchstaben), verschlechterte sich der Visus bei 2 Patienten um mehr als 15 Buchstaben unter dem fixen Schema. Das Fazit der Autoren deckt sich mit unseren Ergebnissen: ein fixes zweimonatliches Schema kann für einen großen Teil der Betroffenen eine Stabilisierung bedeuten, einzelne Patienten bedürfen aber einer intensiveren Behandlung (Cohen et al. 2014). Holz und Mitarbeiter fanden in einer Phase-II-Studie, die die Verträglichkeit und Wirksamkeit eines Ranibizumab-PRN-Regimes untersuchte, dass die Sehschärfe nach den drei monatlichen Initialinjektionen über 2-3 Monate nur leicht zurückging und anschließend gleichbleibend erhalten blieb (Holz et al. 2011). Der leichte Rückgang gegenüber monatlichen Injektionen ist zu erwarten, da in einem PRN-Schema nur eine Verschlechterung eine neue Behandlung

auslöst. Die durchschnittliche Gesamtzahl der Injektionen war deutlich geringer als mit einem monatlichen oder zweimonatlichen festen Behandlungsintervall (Holz et al. 2011). Dies bedeutet, dass ein zweimonatliches Behandlungsschema für die meisten Patienten angemessen ist, jedoch einige Patienten deutlicher häufiger Injektionen brauchen, um ihren Visus zu erhalten. Um das Risiko einer Verschlechterung der AMD bei allen Patienten zu minimieren sind also monatliche Untersuchungen auch bei einem fixen zwei-monatlichen Behandlungsschema dringend notwendig, um eben die Patienten zu identifizieren, bei denen diese Injektionsintervalle nicht ausreichend sind.

4.6 Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen

Da das Patientenkollektiv gemäß den Einschlusskriterien der Studie ausschließlich aus älteren Menschen besteht, ist es nicht überraschend, dass fast alle Betroffenen auch Begleiterkrankungen hatten. AEs waren dementsprechend ebenfalls häufig, wobei die meisten dieser AEs nicht mit der Behandlung in Verbindung gebracht werden können. Insgesamt war die Behandlung mit Ranibizumab sicher und effektiv. Dies wurde auch in anderen Studien (Chakravarthy et al. 2012; Heier et al. 2012; Larsen et al. 2012; Martin et al. 2011; Regillo et al. 2008; Rosenfeld et al. 2006) und durch die erwartete Restlebenszeit und TTO gemessene subjektive Empfindung der Verträglichkeit der Behandlung bestätigt.

Im Vergleich zu monatlichen Injektionen hat das PRN-Behandlungsschema ein geringeres Nebenwirkungsrisiko, da die Gefahr von Reaktionen an der Injektionsstelle für jede Injektion

gleich ist und somit mit einer erhöhten Anzahl von Injektionen linear steigt (Hagstrom et al. 2014).

5 Zusammenfassung

In der RABIMO-Studie wurden zwei unterschiedliche Injektionsstrategien zur Behandlung der chorioidalen Neovaskularisation (CNV) im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) mit dem intravitreal applizierten Angiogeneseinhibitor Ranibizumab verglichen. Die Studie dauerte 12 Monate. In beiden Behandlungsgruppen wurden jeweils 20 Patienten mit einer neu aufgetretenen CNV im Rahmen einer Makuladegeneration zunächst identisch mit drei initialen monatlichen Ranibizumab-Injektionen behandelt. Danach erhielt die Prüfgruppe die weiteren Injektionen in einem fixen Abstand von zwei Monaten (RaBiMo), in der Kontrollgruppe wurde bei Bedarf injiziert (PRN). Der Bedarf wurde anhand einer definierten Verschlechterung der Sehschärfe oder Verdickung der Netzhaut festgestellt und entsprach dem damals gängigen Behandlungsschema. In beiden Behandlungsgruppen wurden die Patienten monatlich kontrolliert. Primäres Zielkriterium war die Änderung der Sehschärfe innerhalb der ersten 12 Monate.

Die durchschnittliche Sehschärfe verbesserte sich in beiden Gruppen innerhalb der ersten 3 Monate deutlich und blieb auf diesem Niveau stabil. Allerdings wurde in der PRN-Gruppe eine geringere Verbesserung beobachtet als in der RaBiMo-Gruppe, was durch die geringe Fallzahl erklärt werden kann. Die Sehschärfeänderung von Monat 3-12 war in beiden Gruppen identisch (+2, bzw. +3 Buchstaben), weshalb die Wirkung beider Behandlungen als vergleichbar angesehen werden muss. Sekundäre Endpunkte wie Netzhautdicke, Fläche der

CNV, retinale Blutungen, unerwünschte Ereignisse und subjektive Verträglichkeit der Behandlung unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen.

Allerdings war die Anzahl der Injektionen in der PRN-Gruppe im Durchschnitt niedriger als in der RaBiMo-Gruppe. Dieses Ergebnis ist mit den jüngsten Resultaten der großen und industrieunabhängigen IVAN (England)- und der CATT (USA)-Studie vergleichbar. Bei vergleichbarer funktioneller Verbesserung gab es in der Gruppe mit einem fixen Behandlungsschema Patienten, die deutlich mehr Injektionen erhielten als die Patienten aus der PRN-Gruppe. Verwendet man das bedarfsgesteuerte Schema, ist eine Injektionseinsparung gegenüber einem fixen zweimonatlichen Schema für die meisten Patienten möglich. Dieses Ergebnis spricht eindeutig gegen ein fixes Behandlungsschema und kann als wichtigstes Ergebnis der Studie bezeichnet werden.

Die Stärken der vorliegenden Arbeit liegen darin, dass die Einschlusskriterien sehr eng gefasst wurden, um eine möglichst homogene Studienpopulation zu erhalten, die Schwäche besteht in der geringen Fallzahl.

Trotz der geringen Fallzahl kann die Behauptung der arzneimittelherstellenden Industrie widerlegt werden, dass die zweimonatliche und fixe Injektion bei Patienten mit einer CNV in Rahmen einer AMD der bedarfsgesteuerten Injektion überlegen ist.

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Visitenplan der Studie	31
Tabelle 2: Demografische Daten des Studienkollektivs	40
Tabelle 3: Vergleich des Visusunterschieds zwischen Baseline und Visite 14.....	42
Tabelle 4: Vergleich von Visusgewinnen ≥ 15 Buchstaben.....	43
Tabelle 5: Vergleich von Visusverlust ≤ 15 Buchstaben.....	43
Tabelle 6: Anzahl der Injektionen im Studienzeitraum.....	47
Tabelle 7: Anzahl der Vor- und/oder Begleiterkrankungen im ITT-Kollektiv	48
Tabelle 8: Anzahl der AEs im Studienzeitraum pro Patient im Safety-Kollektiv	48
Tabelle 9: Gesamtzahl der AEs im Studienzeitraum.....	49
Tabelle 10: Gesamtzahl der SAEs im Studienzeitraum.....	49

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lichtmikroskopische Aufnahme der Netzhaut.....	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Schichten der Netzhaut.....	4
Abbildung 3: Fundusaufnahme des rechten Auges eines jungen gesunden Probanden.....	5
Abbildung 4: Fundusaufnahme des rechten Auges eines gesunden älteren Probanden.....	5
Abbildung 5: Prävalenz der frühen AMD/ARM (a) und späten AMD (b)	8
Abbildung 6: Frühe AMD mit extensiven Drusen im Makulabereich.....	9
Abbildung 7: Exsudative AMD mit harten Exsudaten.....	12
Abbildung 8: Exsudative AMD mit subretinaler Blutung.....	12
Abbildung 9: Spätere Stadien der feuchten AMD.....	13
Abbildung 10: RPE-Abhebung durch Flüssigkeitsansammlung.....	14
Abbildung 11: Klassische CNV,	14
Abbildung 12: Fundusdarstellung (links) und FAG (rechts) einer klassischen CNV	15
Abbildung 13: FAG einer okkulten CNV in einer früheren (links) und späteren Aufnahme (rechts).....	16
Abbildung 14: Schematische Darstellung einer okkulten CNV.....	16
Abbildung 15: Amsler-Gitter zum Selbsttest	18
Abbildung 16: Patient mit Blutung unter dem RPE (weiße Pfeilspitze) und subretinaler Blutung.....	20
Abbildung 17: Zweidimensionale OCT-Darstellung einer gesunden Retina.....	21
Abbildung 18: Dreidimensionale OCT-Darstellung einer gesunden Retina.....	21
Abbildung 19: Intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM).....	24

Abbildung 20: Durchschnittliche Visusentwicklung aller Patienten in verschiedenen Ländern	26
Abbildung 21: Übersicht über die Ergebnisse der wichtigsten Studien zu Ranibizumab- Dosierungsschemata.	27
Abbildung 22: Design der Studie als Flussdiagramm.	29
Abbildung 23: Beispiel einer ETDRS-Tafel (Hamilton und Hendershot 2014).	36
Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf der geplanten (grüne durchgezogene Linie) und tatsächlichen Patientenrekrutierung (grüne Balken).	39
Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf der bestkorrigierten Sehschärfe als absolute Werte.....	42
Abbildung 26: Zeitlicher Verlauf der mittels OCT gemessenen Netzhautdicke.....	44
Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf des relativen Behandlungseffekts.	45
Abbildung 28: Zeitlicher Verlauf der CNV-Fläche.....	46
Abbildung 29: Zeitlicher Verlauf der Rate der Fundusblutungen.	46
Abbildung 30: Verlauf der Median der erwarteten Restlebenszeit	50
Abbildung 31: Verlauf der relativen Effekte der erwarteten Restlebenszeit.....	51
Abbildung 32: Entwicklung der mittleren Netzhautdicke der VIEW I- und II-Studien	58
Abbildung 33: Zeitlicher Verlauf der relativen Behandlungseffekte in Bezug auf die Netzhautdicke im Vergleich zu den Ergebnissen der VIEW I- und II-Studien.....	58
Abbildung 34: Zeitlicher Verlauf der CNV-Fläche in der PIER-Studie (Regillo et al. 2008). .	59

7 Literaturverzeichnis

- Augustin, A. J.. *Augenheilkunde*. 3. Auflage Berlin, Heidelberg: Springer. 2007
- Bressler, N., Bressler, S., und Fine, S. (1988). Age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol*, 32(6), 375–413.
- Broadway, D.C., (2013). Visual field testing for glaucoma – a practical guide. *Comm Eye Health*, 25(79), 66-70.
- Caceci, T. (2006). The Retinal Tunic. Retrieved November 2, 2014, from <http://www.vetmed.vt.edu/education/Curriculum/VM8054/EYE/RETINA.HTM>
- Chakravarthy, U., Harding, S. P., Rogers, C. A., Downes, S. M., Lotery, A. J., Wordsworth, S., und 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), 1399–411.
- Cohen, S. Y., Maloberti, B., Fajnkuchen, F., Nghiem-Buffet, S., Delahaye-Mazza, C., Grenet, T., und Quentel, G. (2014). Bimonthly ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*, 231(2), 80–5.
- Cross, M. J., und Claesson-Welsh, L. (2001). FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. *Trends Pharmacol Sci*, 22(4), 201–7.
- Curcio, C. A., Millican, C. L., Bailey, T., und Kruth, H. S. (2001). Accumulation of cholesterol with age in human Bruch's membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 42(1), 265–74.
- Dithmar, S., und Holz, F. G. *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde - Fluoreszein-Angiographie, Indozyaningrün-Angiographie*. 1.Auflage Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2008

- EMA. (2014). Summary of the European public assessment report (EPAR) for Lucentis. Retrieved December 10, 2014, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000715/human_med_000890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- Feltgen, N., und Hoerauf, H. (2011). Diagnostik und Therapie der altersabhängigen Makuladegeneration. *Z Allgemeinmed.* 87(11), 452-458
- Genentech. (2014). Lucentis prescribing information. Retrieved October 12, 2014, from http://www.gene.com/download/pdf/lucentis_prescribing.pdf
- Hageman, G. S., Luthert, P. J., Victor Chong, N. H., Johnson, L. V., Anderson, D. H., und Mullins, R. F. (2001). An integrated hypothesis that considers drusen as biomarkers of immune-mediated processes at the RPE-Bruch's membrane interface in aging and age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*, 20(6), 705–32.
- Hagstrom, S. A., Ying, G., Pauer, G. J. T., Sturgill-Short, G. M., Huang, J., Maguire, M. G., und Martin, D. F. (2014). VEGFA and VEGFR2 gene polymorphisms and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy: comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). *JAMA Ophthalmol*, 132(5), 521–7.
- Hamilton, C., und Hendershot, T. P. (2014). visual_acuity_ETDRS_chart2.jpg (935×932). Retrieved February 17, 2015, from https://www.phenxtoolkit.org/toolkit_content/web/ocular/visual_acuity_ETDRS_chart2.jpg
- Heier, J. S., Brown, D. M., Chong, V., Korobelnik, J.-F., Kaiser, P. K., Nguyen, Q. D., Kirchhof, B., Ho, A., Ogura, Y., Yancopoulos, G. D., et al. (2012). Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 119(12), 2537–48.
- Holz, F. G., Amoaku, W., Donate, J., Guymer, R. H., Kellner, U., Schlingemann, R. O., Weichselberger, A., Staurenghi, G. (2011). Safety and efficacy of a flexible dosing

- regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*, 118(4), 663–71.
- Holz, F. G., Tadayoni, R., Beatty, S., Berger, A., Cereda, M. G., Cortez, R., Hoyng, C. B., Hykin, P., Staurenghi, G., Heldner, S., Bogumil, T., Heah, T., Sivaprasad, S. (2015). Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 99(2), 220–6.
doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305327
- Lim, L., Mitchell, P., Seddon, J.M., Holz, F.G., Wong, T. (2012). Age-related macular degeneration. *Lancet*. 379 (9827), 1728–1738
- Huang, D., Swanson, E., Lin, C., Schuman, J., Stinson, W., Chang, W., Hee, M., Flotte, T., Gregory, K, Puliafito, C. et al. (1991). Optical coherence tomography. *Science*, 254(5035), 1178–1181.
- Hunt, S. E. (2007). [The life and works of Hermann Kuhnt (1850-1925) and Paul Junius (1871-1948)]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 224(8), 678–82.
- Jager, R. Mieler, WF, Miller, JW, Coleman, HR, Chan, CC, III, FL Ferris, Chew, EY, (2008). Age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 358, S.2606–2617.
- Kellner, U., und Wachtlin, J. *Retina: Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. 1. Auflage. Thieme. Stuttgart. 2008
- Kirchhof, B., (2000). Die altersabhängige Makuladegeneration. *Deutsches Ärzteblatt* 97(21), A1478–A1462.
- Lala, C., Framme, C., Wolf-Schnurrbusch, U. E. K., und Wolf, S. (2013). Three-year results of visual outcome with disease activity-guided ranibizumab algorithm for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Act Ophthalmol*, 91(6), 526–30.
- Lalwani, G. A., Rosenfeld, P. J., Fung, A. E., Dubovy, S. R., Michels, S., Feuer, W., ... Esquiabro, M. (2009). A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for

neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmology*, 148(1), 43–58.e1.

Larsen, M., Schmidt-Erfurth, U., Lanzetta, P., Wolf, S., Simader, C., Tokaji, E., ...

Weisberger, A. (2012). Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology*, 119(5), 992–1000.

Martin, D. F., Maguire, M. G., Ying, G., Grunwald, J. E., Fine, S. L., und Jaffe, G. J. (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 364(20), 1897–908. doi:10.1056/NEJMoa1102673

Pauleikhoff, D. (2005). neovascular age-related macular degeneration: Natural History and Treatment Outcomes. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 25(8), 1065–84.

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

Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., und Kim, R. Y. (2006a). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 355(14), 1419–31.

Rosenfeld, P. J., Rich, R. M., und Lalwani, G. A. (2006b). Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin N Am*, 19(3), 361–72.

Schmidt-Erfurth, U., Eldem, B., Guymer, R., Korobelnik, J.-F., Schlingemann, R. O., Axer-Siegel, R., ... Weichselberger, A. (2011). Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*, 118(5), 831–9.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre, diese Arbeit zu vollenden.

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Nicolas Feltgen für die erstklassige Betreuung, die zuverlässige und engagierte Unterstützung bei allen Fragen zur Erstellung dieser Arbeit und des beständigen Mutzusprechens.

Lebenslauf

Am 26. Oktober 1979 wurde ich, Mirko Bretag, als zweiter Sohn des Brunnenbauers Walther Paul Hermann Bretag und der Sozialversicherungs-fachangestellten Wera Anneliese Bretag geb. Strunk in Eisenhüttenstadt geboren.

Von 1986-1996 besuchte ich die Juri-Gagarin-Schule in Eisenhüttenstadt, anschließend absolvierte ich eine Lehre zum Augenoptiker bis 1999. Danach besuchte ich das Cottbus-Kolleg von 2012 bis 2015 und erlangte die allgemeine Hochschulreife.

Zum Sommersemester 2006 nahm ich das Medizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen auf und absolvierte das Studium, das ich 2012 beendete, in Regelstudienzeit.