

Aus der Augenklinik
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Verlauf der Sehschärfe unter dem
Einfluss der intravitrealen
Medikamentenapplikation.
Retrospektive Analyse der Daten aus der
klinischen Anwendung zum
Erkrankungsbild der altersabhängigen
Makuladegeneration.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Denise Weihkopf

aus
Hannover

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück
Betreuer:	Prof. Dr. med. N. Feltgen
Korreferent:	Prof. Dr. med. R. Laskawi
Promotor-Vertreterin:	Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 02.02.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Verlauf der Sehschärfe unter dem Einfluss der intravitrealen Medikamentenapplikation. Retrospektive Analyse der Daten aus der klinischen Anwendung zum Erkrankungsbild der altersabhängigen Makuladegeneration." eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 18.01.2022

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Krankheitsbild der AMD	2
1.1.1 Epidemiologie	2
1.1.1.1 Inzidenz	2
1.1.1.2 Prävalenz	3
1.1.2 Ätiologie	3
1.1.3 Pathogenese	4
1.1.4 Klinik	8
1.1.5 Therapie	9
1.1.5.1 Medikamente	9
1.1.5.2 Injektionsschemata	11
1.2 <i>Real-life</i> -Studien	15
1.3 Zielsetzung	19
2 Material und Methoden	20
2.1 IVI-Manager	20
2.2 Datenerfassung	20
2.3 Statistik	21
3 Ergebnisse	22
3.1 Allgemeine Daten	22
3.2 Visusverlauf über zwölf Monate	23
3.3 Anzahl der Injektionen über zwölf Monate	25
3.4 Anzahl der beantragten Injektionen pro Injektionsserie	27
3.5 Anzahl beantragter vs. durchgeführter Injektionen	27
3.6 Zeitraum von Antragsstellung bis zur Injektion	28
3.7 Betroffene Seite	28
3.8 Medikamente	28
4 Diskussion	30
4.1 Visus	30
4.2 Inzidenz, Prävalenz	31
4.3 Anzahl der Injektionen	33
4.4 Verzögerung durch Antragsstellung	35
4.5 Betroffene Seite, Einseitigkeit, Beidseitigkeit	36

4.6	Verwendete Medikamente	37
4.7	Limitationen.....	37
5	Zusammenfassung	39
6	Literaturverzeichnis	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Normaler Fundus rechts.....	4
Abbildung 2: Gesunde Netzhaut.....	5
Abbildung 3: Linker Fundus mit harten Drusen.....	6
Abbildung 4: Drusen außerhalb und basal der RPE-Zellen.....	6
Abbildung 5: Geographische Atrophie der RPE-Zellen und hierdurch Verschmälerung der Netzhaut.....	7
Abbildung 6: Klassische CNV mit Gefäßeinwanderung durch das RPE hindurch in den subretinalen Raum und die Retina.....	7
Abbildung 7: Pigmentepithelabhebung.....	8
Abbildung 8: <i>Treat-and-extend</i> -Schema.....	13
Abbildung 9: IVAN-Schema.....	14
Abbildung 10: CATT-Schema.....	15
Abbildung 11: Sehschärfe im Verlauf, Studienauge und Partnerauge.....	23
Abbildung 12: Anzahl der Injektionen pro Monat.....	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenz der AMD.....	2
Tabelle 2: Prävalenz der frühen und späten AMD.....	3
Tabelle 3: Gegenüberstellung von Befunden und Symptomen.....	8
Tabelle 4: Mögliche Injektionsschemata.....	11
Tabelle 5: Zusammenfassung <i>Real-Life</i> -Studien.....	15
Tabelle 6: Patientenkollektiv.....	22
Tabelle 7: Monatlicher Sehverlauf am Studienauge.....	23
Tabelle 8: Monatlicher Sehverlauf am Partnerauge.....	24
Tabelle 9: Vergleich erster und letzter gemessener Visuswert – Studienauge.....	25
Tabelle 10: Vergleich erster und letzter Visuswert – Partnerauge.....	25
Tabelle 11: Anzahl der durchgeführten Injektionen.....	26
Tabelle 12: Anzahl der Injektionen innerhalb eines Zyklus.....	27
Tabelle 13: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführte Injektionen (alle Anträge im Beobachtungszeitraum des Studienauges + gesamter Beobachtungszeitraum).....	27
Tabelle 14: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführte Injektionen (alle Anträge im Beobachtungszeitraum des Studienauges + gesamter Beobachtungszeitraum + X).....	28
Tabelle 15: Tage von Antragsstellung bis Injektion.....	28
Tabelle 16: Betroffene Seite.....	28
Tabelle 17: Verwendetes Medikament (erster Antrag des Studienauges).....	29
Tabelle 18: Verwendetes Medikament (gesamter Beobachtungszeitraum).....	29
Tabelle 19: Unterschiedliche OP-Medikamente (= Switcher) des Studienauges.....	29

Abkürzungsverzeichnis

AMD	altersbedingte Makuladegeneration
AREDS	<i>Age-Related Eye Disease Study</i>
CNV	chorioidale Neovaskularisation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
IVOM	intravitreale operative Medikamenteneingabe
OCT	optische Kohärenztomographie
PDT	photodynamische Therapie
PRN	<i>pro re nata</i>
IgG	Immunglobulin G
nAMD	neovaskuläre altersbedingte Makuladegeneration
RPE	retinales Pigmentepithel
T&E	<i>treat and extend</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>

1 Einleitung

Bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) handelt es sich um eine häufige und chronisch verlaufende degenerative Augenerkrankung (Wong et al. 2008; Shah und Del Priore 2009). Die Erkrankung kann in eine frühe und in eine späte Form der AMD untergliedert werden. Bei der frühen Form kommt es zu einer Ablagerung in der Höhe des Pigmentepithels (sogenannte Drusen) und zu retinalen Pigmentabnormitäten. Neovaskuläre Verlaufsformen finden hier nicht statt. Bei der späten Form wird wiederum eine nicht exsudative (rein degenerativ) von einer exsudativen (neovaskulärer Reparaturversuch) Verlaufsform unterschieden. Bei der exsudativen AMD kommt es zu einer chorioidalen Neovaskularisation (CNV) bis hin zur Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPE) und Einblutungen in und unter der Netzhaut. Davon ist die nicht exsudative AMD zu unterscheiden, welche durch eine flächige Atrophie des Pigmentepithels gekennzeichnet ist.

Die AMD ist in den westlichen Industrienationen die Hauptursache für einen zentralen Visusverlust und Erblindung bei Personen über fünfzig Jahren (Klaver et al. 1998a). Für eine schnelle Sehverschlechterung ist in etwa 80 % der Fälle die exsudative Form der AMD verantwortlich, welche aber nur 10 bis 15 % der Erkrankungen ausmacht (Weih et al. 2000). Entsteht auf einer Seite eine exsudative AMD, dann wird bei 31 % der Patienten der Verlauf auch am zweiten Auge beobachtet, was unbehandelt schließlich zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, z. B. durch den Verlust der Lesefähigkeit, führt (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2005).

Die Prävalenz der Erkrankung ist alterskorreliert und steigt von 0,2 % bei den 55- bis 64-Jährigen auf 13 % bei den über 85-Jährigen an (Smith et al. 2001). Durch den demographischen Wandel und die damit einhergehende Erhöhung des Altersdurchschnitts werden in den nächsten Jahren noch mehr Menschen an einer AMD erkranken (Schrader 2006).

Die Therapie der behandlungsfähigen, exsudativen Form der AMD besteht in einer intravitrealen Injektion von Inhibitoren des *vascular endothelial growth factors* (VEGF).

In den Zulassungsstudien konnte durch eine monatliche Medikamentenapplikation eine Visusstabilisierung und sogar eine Visusverbesserung erzielt werden (Rosenfeld et al. 2006; Brown et al. 2009). In klinischen Beobachtungsstudien (sogenannte *Real-Life*-Studien) waren diese Ergebnisse im klinischen Alltag nur eingeschränkt zu erzielen (Ziemssen et al. 2015).

Eine Zeitverzögerung am Beginn der Behandlung ist mit einem schlechteren Visusergebnis vergesellschaftet (Muether et al. 2013; Ziemssen et al. 2016a; Lim JH et al. 2012), was die Bedeutung eines raschen Therapiestarts nach Diagnosestellung verdeutlicht. Im ersten Behandlungsjahr sind im Median acht Injektionen notwendig, um einen maximalen Visusgewinn zu erzielen, was eine hohe Mitarbeit der Betroffenen und deren Umfeld voraussetzt.

In der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) ist ein Behandlungs- und Forschungsschwerpunkt die Therapie von Patienten mit einer AMD. Für die Injektionsbehandlung wird eine eigens entwickelte Software verwendet. In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsergebnisse retrospektiv analysiert, um die Versorgungsqualität zu überprüfen.

1.1 Krankheitsbild der AMD

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit gesehen ist die AMD, nach der Katarakt und dem Glaukom, die dritthäufigste Ursache für eine Erblindung (Resnikoff et al. 2004; Bourne et al. 2014). In Ländern mit hohem Einkommen konnten Bourne et al. (2014) die AMD als häufigste Ursache für die Erblindung ermitteln. Owen et al. (2003) haben die Daten von sechs Studien aus dem Vereinigten Königreich ausgewertet und die AMD in der Gruppe der über 75-Jährigen in 3,5 % der Fälle als Ursache für einen Visusverlust ermittelt. Für diese ausgeprägten Folgen ist vor allem die exsudative Verlaufsform der Erkrankung verantwortlich (Finger et al. 2013).

1.1.1.1 Inzidenz

Die epidemiologische *Beaver-Dam-Eye*-Studie (Klein et al. 2007) hat die kumulative Inzidenz der AMD über einen Zeitraum von 15 Jahren analysiert. Dabei hatten 14,3 % der Teilnehmer die frühe Form einer AMD, während der Anteil der späten Verlaufsformen 3,1 % betrug. Im Vergleich der Gruppe von 43 bis 54 Jahren und 75 bis 86 Jahren stiegen sowohl die kumulative Inzidenz für die frühe Form (von 6,9 auf 24,4 %) als auch für die späte Form der AMD (von 0,4 auf 7,6 %) deutlich.

In der *Blue-Mountains-Eye*-Studie (Joachim et al. 2015) zeigten sich für den Zeitraum von 15 Jahren ähnliche Inzidenz-Werte. Mit einer Einteilung in dieselben Altersgruppen wie in der *Beaver-Dam-Eye*-Studie ergaben sich 13,1 % für die frühe AMD und 3,3 % für die späte AMD.

Rudnicka et al. (2015) zeigten eine jährliche Inzidenz für die späte AMD von 3,5 pro 1000 bei den über 50-jährigen Menschen. Bei Frauen ist die jährliche Inzidenz der späten AMD im Vergleich zu Männern um 38 % erhöht.

Tabelle 1: Inzidenz der AMD

Studie	Altersgruppe	Frühe AMD	Späte AMD	Zeitraum
Klein et al. 2007	43 bis 86 Jahre	14,3 %	3,1 %	über 15 Jahre
Joachim et al. 2015	43 bis 86 Jahre	13,1 %	3,3 %	über 15 Jahre

Studie	Altersgruppe	Frühe AMD	Späte AMD	Zeitraum
Rudnicka et al. 2015	> 50 Jahre	-	3,5/1000	pro Jahr

Daten entnommen aus: Klein et al. 2007, Joachim et al. 2015 und Rudnicka et al. 2015

1.1.1.2 Prävalenz

In einer weiteren Publikation aus der *Beaver-Dam-Eye*-Studie wurde die Prävalenz der AMD untersucht (Klein et al. 1992). Bei der Kohorte aus den USA konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz für die frühe Form der AMD von 8,4 % (43 bis 54 Jahre) auf 29,7 % (≥ 75 Jahre) stieg. Die Gesamtprävalenz für die frühe Form betrug 15,6 %.

Die Prävalenz für die späte Form der AMD wuchs von 0,1 % (43 bis 54 Jahre) auf 7,1 % (≥ 75 Jahre) an, dabei betrug die Gesamtprävalenz 1,6 %. Frauen zeigen im Vergleich zu den Männern eine höhere Prävalenz der späten Form der AMD.

In einer weiteren epidemiologischen Studie, der *Blue-Mountains-Eye*-Studie (Mitchell et al. 1995) wurde die Prävalenz der AMD in Australien untersucht. Der Aufbau der Studie ist mit der *Beaver-Dam-Eye*-Studie vergleichbar, da in beiden Studien die funduskopischen Bilder anhand des *Wisconsin age-related-maculopathy grading system* (WARMGS) (Klein et al. 1991) beurteilt wurden. Die Prävalenz für die frühe Form der AMD stieg von 1,3 % (49 bis 54 Jahre) auf 28 % (≥ 85 Jahre), die Gesamtprävalenz hierfür betrug 7,2 %. Die Prävalenz für die späte Form der AMD stieg von 0 % (49 bis 54 Jahre) auf 18,5 % (≥ 85 Jahre), mit einer Gesamtprävalenz von 1,9 %. Hiervon sind 1,3 % durch eine sogenannte *plus disease*, die neovaskuläre Form und 0,7 % durch eine Atrophie, die sogenannte geographische Atrophie verursacht. Die Studie zeigt im Geschlechtervergleich höhere Prävalenzen für frühe und späte Formen der AMD bei Frauen, als bei Männern.

Tabelle 2: Prävalenz der frühen und späten AMD, nach Altersklassen unterteilt

Studie	Altersgruppe	Frühe AMD	Gesamt	Späte AMD	Gesamt
Klein et al. 1992	43 bis 54 Jahre	8,4 %	15,6 %	0,1 %	1,6 %
	≥ 75 Jahre	29,7 %		7,1 %	
Mitchell et al. 1995	49 bis 54 Jahre	1,3 %	7,2 %	0 %	1,9 %
	≥ 85 Jahre	28 %		18,5 %	

Daten entnommen aus: Klein et al. 1992 und Mitchell et al. 1995

1.1.2 Ätiologie

Die genaue Ursache der AMD ist bisher nicht komplett verstanden. Jedoch gibt es einige Faktoren, die mit einer Erhöhung der Prävalenz für die Entstehung einer AMD sicher

assoziiert sind. Wie oben erwähnt steigen Inzidenz und Prävalenz der AMD mit dem Alter an. Auch waren Frauen häufiger von einer AMD betroffen als Männer (Klein et al. 1992; Mitchell et al. 1995).

Ein weiterer korrelierender Faktor für die Entstehung einer AMD ist das Rauchen. Bei Rauchern und auch bei ehemaligen Rauchern ist das Risiko einer späten AMD um das 3,6/3,7-fache erhöht (Delcourt et al. 1998; Chakravarthy et al. 2007).

Auch die Sonnenexposition steht im Verdacht eine Rolle zu spielen, allerdings ist die Datenlage hierzu nicht konsistent. In einer Studie mit der Population der *Blue-Mountains-Eye*-Studie konnte eine Risikoerhöhung durch eine helle Irisfarbe belegt werden (Mitchell et al. 1998) und in einer anderen Studie mit der Population der *Beaver-Dam-Eye*-Studie hingegen nicht (Klein et al. 1998).

In Familien (Silvestri et al. 1994; Klaver et al. 1998b) und Zwillingsstudien (Meyers et al. 1995; Seddon et al. 2005) fiel eine familiäre Häufung der Erkrankung auf. Zudem erkrankten die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe in jüngerem Alter (Klaver et al. 1998b). Dies deutet auf eine genetische Komponente hin, die bisher aber noch nicht zweifelsfrei identifiziert werden konnte.

In der Literatur sind weitere Faktoren genannt, von denen noch nicht bei allen eine Korrelation ausgemacht werden konnte. Dazu gehört die Hyperopie (Sandberg et al. 1993), kardiovaskuläre Erkrankungen (Kahn et al. 1977; Vingerling et al. 1995a) und Übergewicht (Seddon et al. 2003; Howard et al. 2014).

1.1.3 Pathogenese

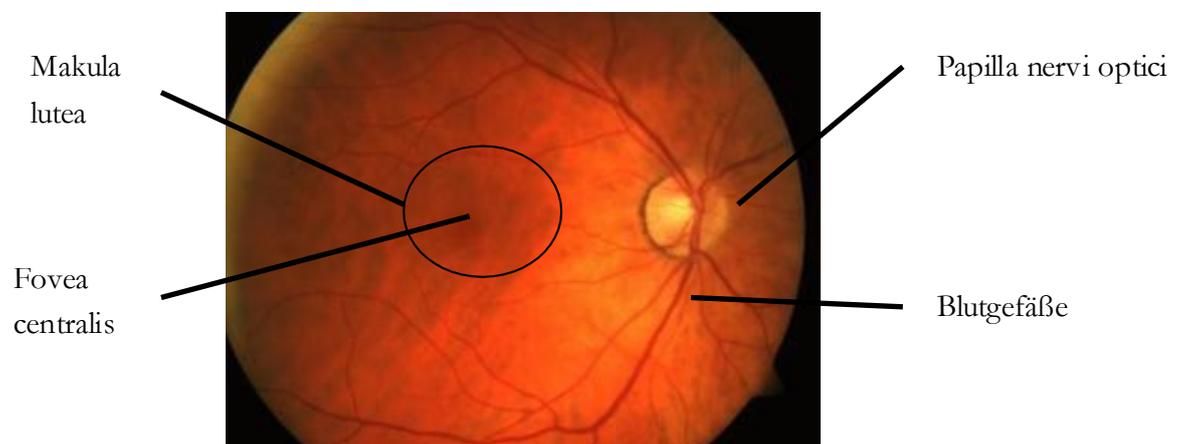


Abbildung 1: Normaler Fundus rechts Im rechten Bildrand liegt die Sehnervenpapille mit den Gefäßen. Temporal davon befindet sich die Makula lutea mit der zentral liegenden Fovea centralis. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Feltgen, UMG.

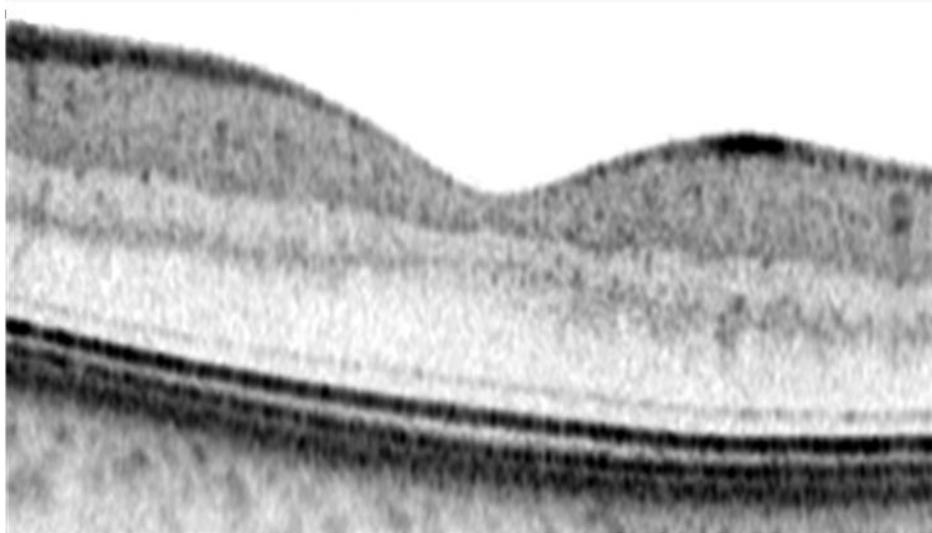


Abbildung 2: Gesunde Netzhaut Aufgenommen mittels optischer Kohärenztomographie. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Feltgen, UMG.

Im Laufe des Lebens kommt es zu einem physiologischen Untergang von Photorezeptorzellen der Retina und Anreicherung von Lipofuszin innerhalb des RPEs (Ding et al. 2009). Lipofuszin entsteht durch Phagozytose von abgestoßenen Außensegmenten der Photorezeptorzellen (Lim LS et al. 2012). Im Rahmen der Akkumulation des Lipofuszin im RPE kommt es zu einer Einschränkung deren Phagozytosefähigkeit.

Im weiteren Verlauf kann es zur Bildung von diffusen Drusen kommen, welche eine Akkumulation von Stoffwechselendprodukten darstellen, die sich außerhalb und basal der RPE-Zellen befinden. Handelt es sich um wenige, kleine und harte Drusen in der Peripherie, so gehört es zum normalen Alterungsprozess im Auge.

Entwickeln sich in der Makula große und weiche Drusen, welche unscharf begrenzt sind, können diese für eine RPE-Veränderung sorgen.



Abbildung 3: Linker Fundus mit harten Drusen Im linken Bildrand liegt die Sehnervenpapille mit den Gefäßen. Temporal davon befindet sich die Makula lutea, welche von Drusen umgeben ist. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Feltgen, UMG.

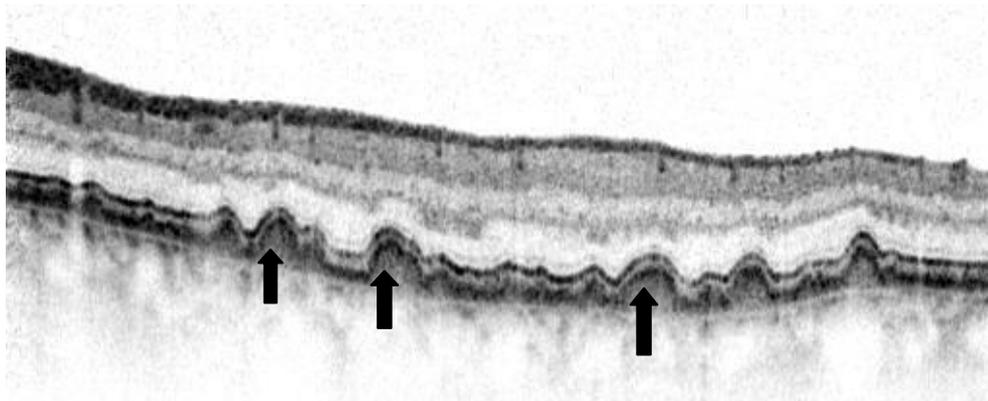


Abbildung 4: Drusen außerhalb und basal der RPE-Zellen Drusen mit Pfeil markiert. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Feltgen, UMG.

Drusen bestehen aus Lipiden, Glycoproteinen, Lipoprotein B und E und Teilen von Komplement und Entzündungsmediatoren.

Aus diesem Grund wird auch eine Entzündungsreaktion in der Ätiologie der Erkrankung vermutet (Anderson et al. 2002; Khanifar et al. 2008). Ebenso kann es zu entzündlichen und hyperplastischen Veränderungen im RPE kommen. Die Pigmentabnormitäten des RPE und die weichen Drusen stellen die sogenannte frühe Form der AMD dar. Drusen größer als 125 μm und RPE-Veränderungen erhöhen das Risiko für den Übergang von einer frühen in eine späte Form der AMD (Age-Related Eye Disease Study Research Group 2005; Schrader 2006). Hierbei atrophiert das RPE und es erscheint eine Depigmentierung durch den Zellverlust. Darüber liegende Retinaschichten können daraufhin ebenfalls atrophieren, da sie den Axonen nachgeschaltet sind. Die geographische Atrophie stellt die nicht exsudative Verlaufsform der späten AMD dar.

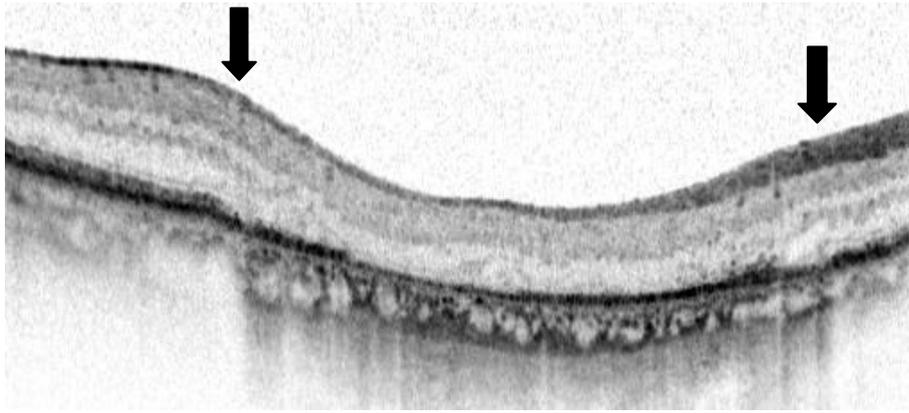


Abbildung 5: Geographische Atrophie der RPE-Zellen und hierdurch Verschmälerung der Netzhaut Begrenzungen mit Pfeilen markiert. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Feltgen, UMG.

Durch eine vermehrte Drusenausdehnung und Verdickung der Bruch'schen Membran kommt es bei der nicht exsudativen Form zu einem verminderten chorioidalen Blutvolumen und Blutfluss und somit zu einer Ischämie (Berenberg et al. 2012). Bei der exsudativen Form der AMD bildet sich wahrscheinlich aufgrund der vermehrten Diffusionsbarriere und der daraus resultierenden Ischämie eine CNV aus. In der Folge sprießen Gefäße aus der Chorioidea zwischen RPE und Bruchmembran (Typ 1, früher okkulte CNV) oder durch das RPE hindurch in den subretinalen Spalt zwischen Pigmentepithel und neurosensorischer Netzhaut (Typ 2, früher klassische CNV) (Lafaut et al. 2000). Eine weitere Verlaufsform ist die retinale angiomatöse Proliferation (Typ 3), welche eine chorioretinale Anastomose beschreibt. Die chorioretinalen Neovaskularisationen sind im Aufbau insuffizient und haben eine verlängerte und unregelmäßige Befüllung (Ciulla et al. 2002). Die CNV sorgt für Exsudation, Ablösung von RPE und Photorezeptorzellen und kann dadurch eine disziforme subretinale Narbe verursachen, die das zentrale Sehen deutlich und dauerhaft reduziert. Alle aktuellen therapeutischen Ansätze zielen auf die Verhinderung solcher Narben ab.



Abbildung 6: Klassische CNV mit Gefäßeinwanderung durch das RPE hindurch in den subretinalen Raum und die Retina Gefäßeinwanderung mit Pfeil markiert. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Feltgen, UMG.

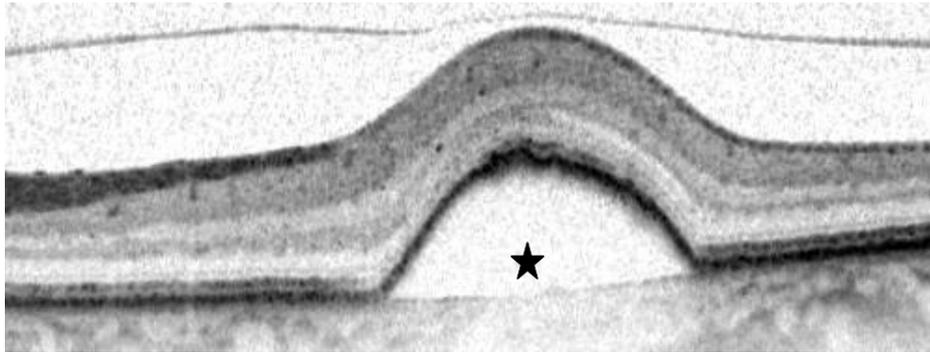


Abbildung 7: Pigmentepithelabhebung Pigmentepithelabhebung mit Stern markiert. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Feltgen, UMG.

1.1.4 Klinik

Wie bereits erwähnt kann eine grobe Grenze zwischen der frühen und späten Verlaufsform der AMD gezogen werden (Tabelle 3). Die frühe Form der AMD verursacht anfangs keine bis wenige Symptome.

Erste Anzeichen einer späten Form sind eine verminderte Kontrastwahrnehmung, später kann eine Sehverschlechterung oder verzerrtes Sehen dazukommen. Das verzerrte Sehen kann mithilfe einer sogenannten Amsler-Testkarte überprüft werden. Hierbei handelt es sich um ein Quadrat mit Gitterstruktur mit einem zentralen Fixationspunkt. Wenn die geraden Linien als verzerrte Wellen wahrgenommen werden, so wird dies als *Metamorphopsie* bezeichnet. Beim Fortschreiten der Erkrankung kommt es unbehandelt zu einem meist wahrnehmbaren Visusverlust bis hin zur Erblindung im Sinne des Gesetzes. Eine tatsächliche Erblindung hingegen ist kaum möglich, da die AMD hauptsächlich das Netzhautzentrum betrifft und das periphere Gesichtsfeld erhalten bleibt.

Tabelle 3: Gegenüberstellung von Befunden und Symptomen

Stadium	Befunde	Symptome
frühe AMD	Drusen, retinale Pigmentabnormitäten (Hyper- und Hypopigmentierung)	keine bis wenig
späte AMD	nicht exsudativ (trocken): geographische Atrophie, große Drusen 85 % exsudativ (feucht): CNV, Abhebung des RPEs, Blutung 15 %	Visusverlust, vermindertes Kontrastsehen, eingeschränkte Lesefähigkeit, Metamorphopsie, Erblindung

1.1.5 Therapie

Bei der frühen Verlaufsform der AMD sollten Raucher auf den schädlichen Einfluss von Nikotin hingewiesen werden, da sich durch das Rauchen das Risiko einer späten AMD um das 3,6/3,7-fache erhöht (Delcourt et al. 1998; Chakravarthy et al. 2007).

Für die nicht exsudative Form gibt es bislang noch keine spezifische Therapie. Hier kann nur versucht werden mit Sehhilfen den Alltag zu erleichtern und möglichst frühzeitig über die Selbstkontrolle mit der Amsler-Karte einen Übergang in die exsudative Form zu erkennen (Feltgen und Hoerauf 2011). Der protektive Effekt von Nahrungsergänzungsmitteln bei degenerativen und noch nichtvaskulären Verlaufsformen ist in verschiedenen großen Studien untersucht worden. Es existiert bisher aber keine eindeutige Evidenz dafür, dass eine Supplementierung von z. B. Antioxidantien zur Primärprävention einer frühen AMD beiträgt (Chong et al. 2007). Deshalb hat sich die Anwendung bisher auch noch nicht flächendeckend durchgesetzt. Die Behandlung der fortgeschrittenen, nichtvaskulären Verlaufsform wurde ebenfalls in großen klinischen Studien untersucht.

In den sogenannten CHROMA- und SPECTRI-Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lampalizumab bei geographischer Atrophie im Vergleich zur Placebo-Injektion untersucht (Holz et al. 2018). Bei dem Medikament handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, welcher wiederholt intravitreal injiziert wird und Komplementfaktor D bindet. In der Studie zeigte sich jedoch keine Überlegenheit bei der Injektion von Lampalizumab im Vergleich zur Placebo-Injektion, sodass es nicht zu einer Zulassung des Medikaments für die geographische AMD kam.

Beim Vorliegen einer CNV bei der exsudativen Form der Makuladegeneration werden hingegen sehr erfolgreich VEGF-Inhibitoren in den Glaskörper injiziert.

1.1.5.1 Medikamente

Die zur Therapie der exsudativen Form der AMD verwendeten Medikamente haben als Zielläsion das Protein *vascular endothelial growth factor*. Es existieren vier humane Liganden (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D und placental growth factor (PlGF)), welche wiederum als verschiedene Isoformen auftreten. Bislang ist VEGF-A am besten erforscht und wird synonym mit VEGF verwendet (Ylä-Herttuala et al. 2007). Die am häufigsten vorkommende Isoform von VEGF-A ist VEGF₁₆₅. VEGF wird in allen Gefäßen unter anderem aufgrund einer Hypoxie (Ylä-Herttuala et al. 2007) exprimiert. Endothelzellen tragen auf ihrer Oberfläche einen VEGF-Rezeptor (Shweiki et al. 1992) und hieran bindet das VEGF-Protein.

Nach Bindung an den Rezeptor kommt es über einen Signaltransduktionsweg zur Angiogenese durch die Entstehung und Migration von neuem Endothel. Bei der exsudativen AMD kommt es, wie bereits beschrieben, zu einer CNV und somit zu einer überschießenden Angiogenese.

1.1.5.1.1 Bevacizumab

Bevacizumab (Handelsname Avastin[®], Hersteller Roche) ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin G (IgG)-Antikörper gegen alle Isoformen des VEGF. Es besitzt eine Zulassung für die Tumorthherapie des kolorektalen Karzinoms, des Bronchialkarzinoms, des Mammakarzinoms und des Nierenzellkarzinoms (Wu et al. 2014). Für die exsudative AMD wird es als *off-label*-Therapie verwendet. Michels et al. (2005) haben ihren Patienten mit neovaskulärer AMD 5 mg/kgKG Bevacizumab intravenös appliziert. Hiernach wurden in einem Abstand von zwei Wochen entweder eine oder zwei weitere Infusionen appliziert. Nach zwölf Wochen zeigte sich in dem Studienauge die Sehschärfe um zwölf Buchstaben angestiegen. Die zentrale Netzhautdicke, welche mittels der optischen Kohärenztomographie (OCT) gemessen wurde, zeigte sich um 177 μm reduziert.

In der IVAN- und CATT-Studie wurden über zwei Jahre Patienten mit einer exsudativen AMD mit Ranibizumab oder Bevacizumab behandelt. Die Patienten wurden bei beiden Studien in vier verschiedene Gruppen (intravitreale Injektion von 0,5 mg Ranibizumab monatlich, 1,25 mg Bevacizumab monatlich, 0,5 mg Ranibizumab nach Bedarf und 1,25 mg Bevacizumab nach Bedarf) unterteilt. Am Ende der Beobachtung zeigte sich in der IVAN-Studie, dass der bestkorrigierte Visus in der Bevacizumab-Gruppe im Vergleich zur Ranibizumab-Gruppe weder nichtunterlegen, noch unterlegen war, sodass von einer ebenbürtigen Effektivität auszugehen ist (Chakravarthy et al. 2013). Die ebenbürtige Effektivität bezüglich der Sehschärfe ließ sich auch in den zwei-Jahres-Ergebnissen der CATT-Studie nachweisen. Ein Injektionsschema nach Bedarf zeigte hier eine geringere Zunahme der Sehschärfe im Vergleich zu einer monatlichen Injektion (Martin et al. 2012). Insgesamt zeigte sich Bevacizumab gut verträglich und mit einer hohen Effektivität.

1.1.5.1.2 Ranibizumab

Ranibizumab (Handelsname Lucentis[®], Hersteller Novartis) ist „das Fragment eines humanisierten, monoklonalen Antikörpers, das mit Hilfe rekombinanter Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Technologie in *Escherichia Coli* hergestellt wurde“ (zitiert aus Fachinformation Lucentis 10 mg/ml 2014). Es bindet an die Isoformen VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ und VEGF₁₆₅ des VEGF-A und verhindert somit die Bindung an die Rezeptoren. In der Zulassungsstudie MARINA (Rosenfeld et al. 2006) erfolgte über 24 Monate die intravitreale Injektion von 0,3 mg, 0,5 mg Ranibizumab oder es wurde eine Scheininjektion durchgeführt (Placebo). Nach zwölf Monaten ließ sich bei einer Injektion von 0,5 mg Ranibizumab bei 94,6 % der Patienten ein Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben zum Ausgangswert erzielen und bei 33,8 % war eine Visusverbesserung um mindestens 15 Buchstaben möglich. Am Ende der Studie konnten die Visusergebnisse stabilisiert werden. In der zweiten Zulassungsstudie ANCHOR (Brown et al. 2006) wurde Ranibizumab gegenüber einer photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin überprüft. Die Patienten erhielten monatlich entweder 0,3 mg oder 0,5 mg Ranibizumab mit einer Placebo-Verteporfin-

PDT oder eine Placebo-Injektion und eine Verteporfin-PDT. Nach zwölf Monaten ließ sich bei einer Injektion von 0,5 mg Ranibizumab bei 96,4 % der Patienten ein Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben zum Ausgangswert erzielen und bei 40,3 % war eine Visusverbesserung um mindestens 15 Buchstaben möglich. Durch die beiden Studien war eine Überlegenheit gegenüber der bisherigen Therapie mit Verteporfin/PDT erwiesen.

1.1.5.1.3 Aflibercept

Aflibercept (Handelsname Eylea[®], Hersteller Bayer) ist

ein Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domäne der humanen VEGFR-1 und -2 und dem Fc-Fragment des humanen Immunglobulin G (IgG) 1, hergestellt in Ovarialzellen chinesischer Hamster vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie

(zitiert aus Fachinformation Eylea 40 mg/ml 2012). Es wirkt als Köderrezeptor und bindet VEGF-A mit einer höheren Affinität als der natürliche Rezeptor und hemmt somit ebenfalls die Angiogenese. Innerhalb der VIEW-Zulassungsstudie (Heier et al. 2012) erfolgten drei initiale monatlich verabreichte intravitreale Injektionen. Im Anschluss erhielten die Patienten entweder monatlich 0,5 mg oder 2 mg Aflibercept oder alle zwei Monate 2 mg Aflibercept (plus Placeboinjektion). Die Ergebnisse wurden mit denen einer monatlichen Injektion von 0,5 mg Ranibizumab verglichen. Am Ende der Studie ließ sich bei einer Injektion von 2 mg Aflibercept bei 95,1 % (VIEW 1) und 95,6 % (VIEW 2) der Patienten ein Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben zum Ausgangswert feststellen. Alle verglichenen Gruppen waren der Injektion von Ranibizumab nicht unterlegen, weshalb die Zulassung erteilt wurde.

1.1.5.2 Injektionsschemata

Neben der Frage des effektivsten Medikaments wurde auch die Frage nach einem idealen Behandlungsschema untersucht.

Tabelle 4: Mögliche Injektionsschemata

Schema	Wie wird injiziert
Fixes Schema (monatlich, alle zwei Monate oder vierteljährlich)	Die Injektionen erfolgen nach einem festen und regelmäßigen Injektionsschema entweder monatlich, alle zwei Monate oder vierteljährlich
<i>Treat-and-extend</i> -Schema (aktiv)	Monatliche Injektionen bis zum Erreichen einer inaktiven Läsion, dann Erhöhung des Kontroll- und Behandlungsintervalls um zwei bis vier Wochen

Schema	Wie wird injiziert
	Stabilisierung bei drei Monaten inaktiver Läsion
PRN-Schema (<i>pro re nata</i> , bedarfsgesteuert)	Drei Injektionen in monatlichem Abstand, dann monatliche Kontrolle und Injektion bei Bedarf IVAN-Schema → bei aktiver Läsion wieder drei Injektionen CATT-Schema → bei aktiver Läsion wieder eine Injektion Stabilisierung bei sechs Monaten inaktiver Läsion

Entnommen aus: Stellungnahme 2014

Die Zulassungsstudien für Ranibizumab MARINA (Rosenfeld et al. 2006) und ANCHOR (Brown et al. 2009) haben gezeigt, dass monatliche Injektionen von Ranibizumab sowohl vor einem weiteren Visusverlust schützen (ca. 90 %) und zusätzlich noch für eine signifikante Visusverbesserung sorgen können (ca. 30 %). Unter einer signifikanten Visusverbesserung versteht man die Halbierung/Verdopplung des Schwinkels, was bei einer Veränderung um drei logarithmierte Visuszeilen erreicht wird. Da sich durch eine monatliche Injektion einerseits das Risiko einer Endophthalmitis erhöht und sie andererseits für Arzt und Patienten eine hohe Belastung darstellt, wurde untersucht, ob mit einem weniger aktiven Injektionsschema ebenfalls gute Ergebnisse zu erzielen sind. Deshalb wurden die Injektionsintervalle ausgedehnt. Die sogenannten PIER-Studien (Regillo et al. 2008; Abraham et al. 2010) konnten zeigen, dass eine vierteljährliche Ranibizumab-Injektion einer Scheininjektion überlegen ist. Im direkten Vergleich der vierteljährlichen Injektion mit der monatlichen Injektion im Rahmen der EXCITE-Studie konnte letztere jedoch bessere Ergebnisse erzielen (Schmidt-Erfurth et al. 2011). Dann wurde die Behandlung bei Bedarf und die regelmäßige vierwöchentliche Kontrolle in Studien untersucht. Sowohl die PrONTO- (Fung et al. 2007; Lalwani et al. 2009) als auch die SUSTAIN- (Holz et al. 2011) und die HARBOR-Studie (Busbee et al. 2013; Ho et al. 2014) konnten zeigen, dass ein PNR-Schema ähnliche Visusergebnisse erzielt wie eine monatliche Injektion von Ranibizumab und somit die Behandlungslast senken kann. Voraussetzung für diese Ergebnisse ist aber eine monatliche Kontrolle, weshalb die Belastung der Patienten bei diesem Schema weiterhin hoch ist.

1.1.5.2.1 *Treat-and-extend*-Schema (T&E)

Bei dem T&E-Schema erhält man im monatlichen Abstand intravitreale operative Medikamenteneingaben (IVOM), bis die CNV inaktiv ist. Dieser Status wird regelmäßig

anhand der optischen Kohärenztomographie, der Fundusuntersuchung und manchmal mittels Fluoreszenzangiographie überprüft. Ist ein Zustand der inaktiven Läsion erreicht, so werden Kontroll- und Behandlungsintervall um zwei bis vier Wochen erweitert. Bei einer inaktiven Läsion wird dennoch immer injiziert. Diese Strategie wird so lange verfolgt, bis ein Kontrollintervall von zwölf Wochen vorliegt. Dann spricht man von einer Stabilisierung der Erkrankung, welche den Endpunkt der Therapie festlegt. Ist hingegen eine Krankheitsaktivität erkennbar, so verkürzen sich Kontroll- und Behandlungsintervall um zwei bis vier Wochen.

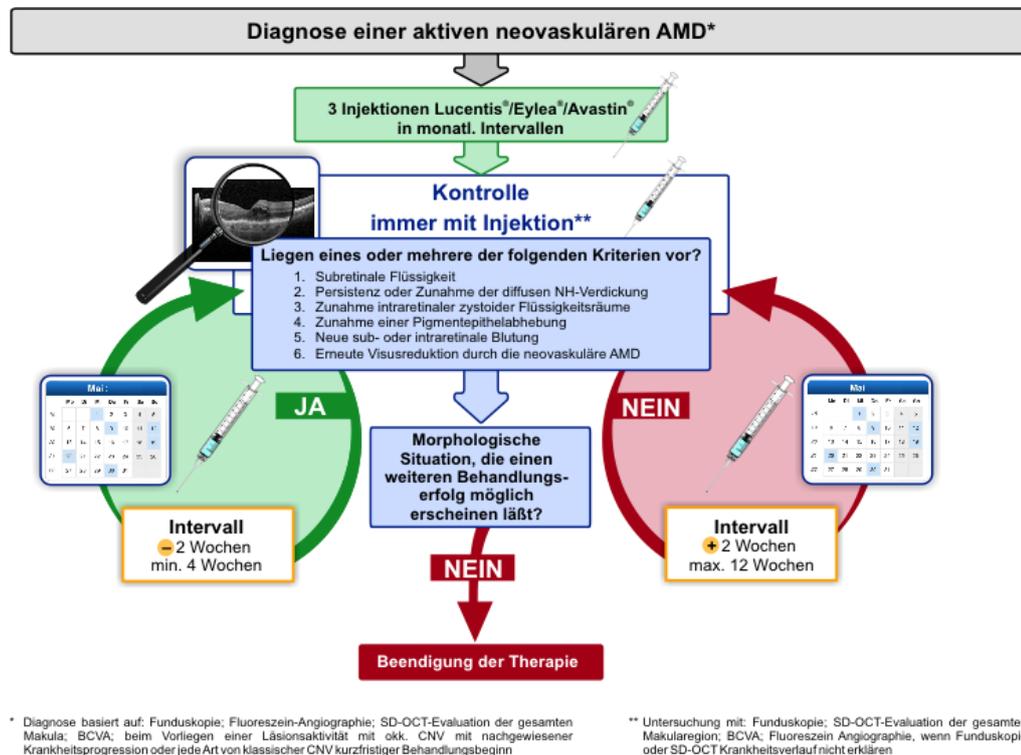


Abbildung 8: Treat-and-extend-Schema Entnommen aus Stellungnahme 2014. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung vom Georg Thieme Verlag KG, Lizenznummer 4941501487386.

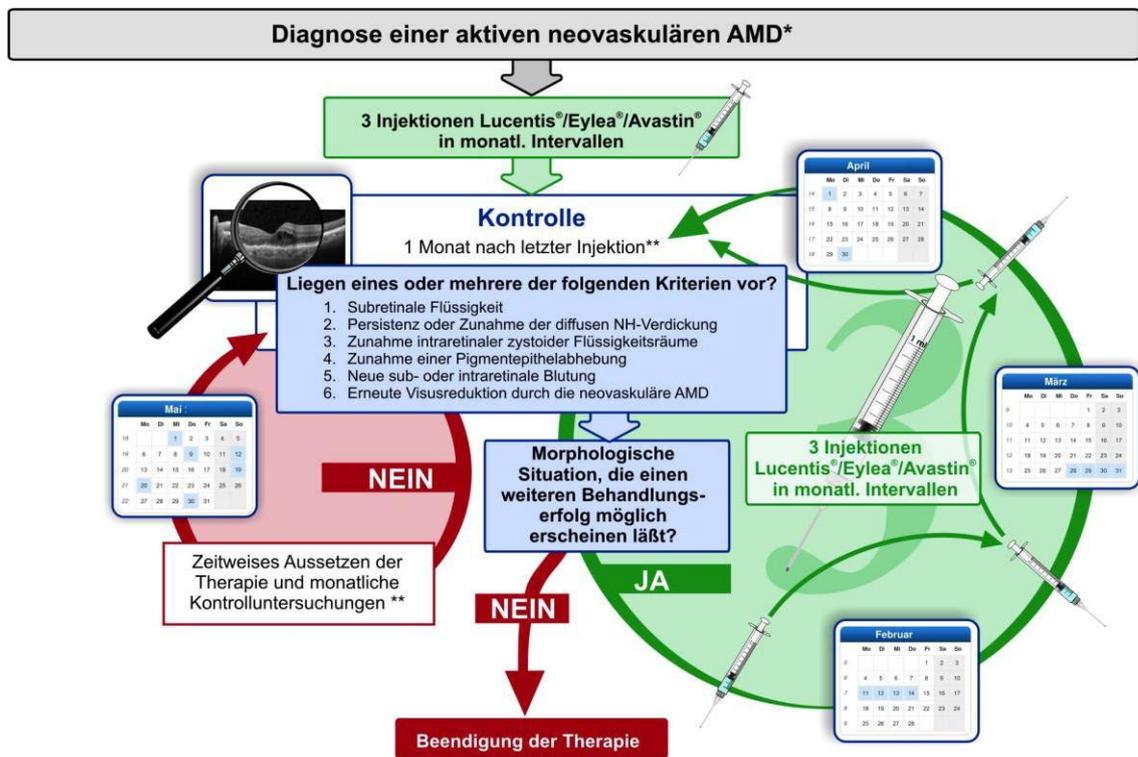
1.1.5.2.2 Pro re nata-Schema (PRN)

Bei dem IVAN- und CATT-Schema werden initial drei monatliche Injektionen appliziert. Einen Monat nach der letzten Injektion wird die Krankheitsaktivität kontrolliert. Dies geschieht in den ersten sechs Monaten mit dem bestkorrigierten Visus, der Funduskopie, der optischen Kohärenztomographie (OCT) und bei unklarem Befund auch mit der Fluoreszenzangiographie. Sind keine Aktivitätszeichen festzustellen wird eine erneute Kontrolle im Abstand von einem weiteren Monat vereinbart. Ist hingegen eine Krankheitsaktivität nachweisbar, werden beim IVAN-Schema nochmals drei Injektionen und beim CATT-Schema jeweils eine einzelne Injektion verabreicht. Die Erkrankung hat sich stabilisiert, wenn innerhalb von sechs Monaten mit monatlichen Kontrollen keine Krankheitsaktivität zu sehen ist. Im Durchschnitt waren in einem Jahr 7,2 (The CATT Research

Group 2011; IVAN Study Investigators et al. 2012) und in zwei Jahren 12,9 Injektionen (Martin et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013) erforderlich.

Bei der IVAN-Studie wurden monatliche Injektionen und Injektionen nach PRN-Schema von 0,5 mg Ranibizumab und 1,25 mg Bevacizumab verglichen. Hierbei offenbarte sich eine Äquivalenz der monatlichen Injektion und einer Injektion nach PRN-Schema. Außerdem zeigte sich durch die Gabe des zugelassenen Ranibizumab im Gegensatz zur Injektion des Bevacizumab im Off-Label-Use weder eine Über- noch eine Unterlegenheit im Vergleich der Visusresultate. Im Rahmen der CATT-Studie wurden ebenfalls beide Medikamente im monatlichen und im PRN-Schema untersucht. Hier ließ sich ebenfalls eine Äquivalenz der Medikamente darstellen. Es zeigte sich jedoch eine leichte Überlegenheit der monatlichen Injektion gegenüber der Injektion nach PRN-Schema.

In der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) wurden die intravitrealen operativen Medikamenteneingaben zum Beobachtungszeitpunkt nach dem PRN-Schema durchgeführt. Zu Beginn erfolgten drei Injektionen in monatlichem Abstand und bei Aktivität in der Regel drei weitere Injektionen. Damit entsprach das an der UMG angewendete Schema der Strategie beim IVAN-Schema.



* Diagnose basiert auf: Funduskopie; Fluoreszein-Angiographie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makula; BCVA; beim Vorliegen einer Läsionsaktivität mit okk. CNV mit nachgewiesener Krankheitsprogression oder jede Art von klassischer CNV kurzfristiger Behandlungsbeginn

** Monatliche Untersuchung in ersten 6 Monaten mit Funduskopie; SD-OCT-Evaluation der gesamten Makularegion; BCVA; Fluoreszein Angiographie, wenn Funduskopie oder SD-OCT Krankheitsverlauf nicht erklären

Abbildung 9: IVAN-Schema Entnommen aus Stellungnahme 2014. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung vom Georg Thieme Verlag KG, Lizenznummer 4941501487386.

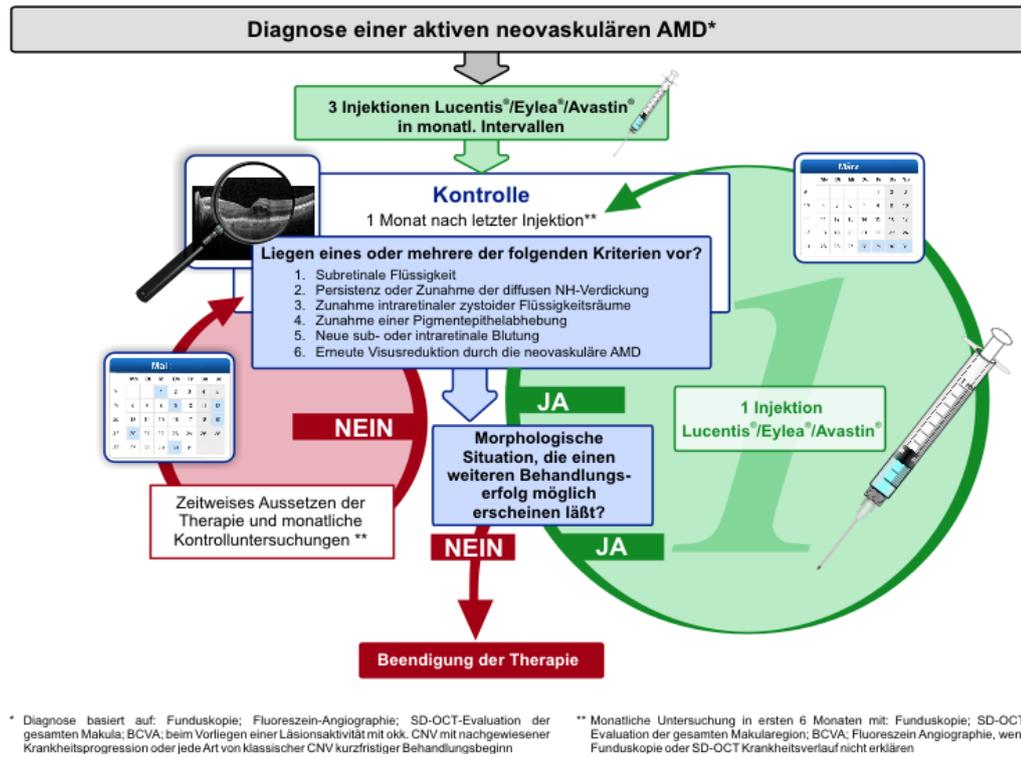


Abbildung 10: CATT-Schema Entnommen aus Stellungnahme 2014. Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung vom Georg Thieme Verlag KG, Lizenznummer 4941501487386.

1.2 Real-life-Studien

Zusätzlich zu den Zulassungsstudien (Phase-III-Studien) und den diversen Untersuchungen, welche eine Wirksamkeit der Injektion nach dem PRN-Schema aufzeigen, existieren *Real-Life-Studien/* Beobachtungsstudien (Phase-IV-Studien), welche die Umsetzung des PRN-Schemas im klinischen Alltag darstellen.

Tabelle 5: Zusammenfassung Real-Life-Studien

Name der Studie n = Größe des Patientenkollektivs	Anzahl der Injektionen	Outcome
Hjelmqvist et al. 2011 n = 370	4,7 ± 1,6 Injektionen über zwölf Monate	Von 58,3 ± 12,2 Buchstaben auf 59,3 ± 16,2 Buchstaben (+1,0 ± 16,2 Buchstaben)
WAVE-Studie (Finger et al. 2013) n = 3470	4,34 Injektionen über zwölf Monate	Von 0,72 auf 0,74 Zeilen im log MAR (+ 0,02 Zeilen)

Name der Studie n = Größe des Patientenkollektivs	Anzahl der Injektionen	Outcome
HELIOS-Studie (Rakic et al. 2013) n = 267	7,6 ± 4,1 Injektionen über 24 Monate	Von 56,3 ± 14,3 Buchstaben auf 58,5 ± 17,8 Buchstaben (+ 1,6 ± 15,6 Buchstaben) nach zwölf Monaten und auf 53,3 ± 19,3 Buchstaben (- 2,4 ± 17,4 Buchstaben) nach 24 Monaten
AURA-Studie (Holz et al. 2015) n = 420	4,3 ± 1,9 Injektion im ersten Jahr 1,3 ± 2,2 Injektionen im zweiten Jahr	1,1 ± 15,7 Buchstaben im ersten Jahr - 0,8 ± 17,2 Buchstaben im zweiten Jahr
TWIN-Studie (Souied et al. 2015) n = 881	5,6 ± 2,3 Injektionen in zwölf Monaten	Von 56,8 ± 18 Buchstaben (+ 4,3 ± 15,4 Buchstaben)

Entnommen aus: Hjelmqvist et al. 2011, Finger et al. 2013, Rakic et al. 2013, Holz et al. 2015 und Souied et al. 2015

Im Jahr 2011 erschien die erste Beobachtungsstudie, bei der in Schweden über einen Zeitraum von zwölf Monaten die intravitreale Injektion von Ranibizumab bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration (nAMD) ausgewertet wurde (Hjelmqvist et al. 2011). Zu Beginn erfolgten bei 370 Patienten drei monatlich applizierte intravitreale Injektionen, welche 95,1 % der Patienten erhielten und im Anschluss dem PRN-Schema entsprechende Injektionen je nach Läsionsaktivität. Nach zwölf Monaten wurden im Durchschnitt 4,7 ± 1,6 Injektionen und 10,3 ± 1,8 Arztbesuche durchgeführt. Vor Therapiebeginn lag der durchschnittliche Visus bei 58,3 ± 12,2 Buchstaben. Im Rahmen der initial applizierten drei intravitrealen Injektionen kam es zu einer Visusverbesserung auf 63,3 ± 12,5 (+ 4,9 ± 10,1 Buchstaben), welche danach jedoch nicht gehalten werden konnte. Nach zwölf Monaten lag der Visus bei 59,3 ± 16,2 Buchstaben (+ 1,0 ± 16,2 Buchstaben). Eine Visusverbesserung (- 15 Buchstaben, drei Linien) konnte bei 14,7 %, eine Stabilisierung bei 74,4 % und eine Visusverschlechterung (+ 15 Buchstaben, drei Linien) konnte bei 10,9 % der Patienten festgestellt werden.

Im Jahr 2013 wurden zwei weitere Beobachtungsstudien veröffentlicht. In der WAVE-Studie (Finger et al. 2013) erfolgte die Injektion von 0,5 mg Ranibizumab nach dem o. g. PRN-Schema. Über zwölf Monate erfolgten bei 3470 Patienten im Durchschnitt 4,34 Injektionen.

Der bestkorrigierte Visus startete bei logMAR 0,72, verbesserte sich nach vier Monaten auf logMAR 0,64 und nach zwölf Monaten stabilisierte er sich bei logMAR 0,74.

In der HELIOS-Studie (Rakic et al. 2013) erfolgten bei 267 Patienten über 24 Monate Injektionen von 0,5 mg Ranibizumab nach dem PRN-Schema. Über den Beobachtungszeitraum wurden im Durchschnitt $7,6 \pm 4,1$ Injektionen appliziert. Innerhalb der ersten drei Monate lagen die Beobachtungsintervalle bei $4,8 \pm 1,4$ Wochen und bis zum Abschluss der Beobachtungsstudie verlängerten diese sich auf $11,5 \pm 9,5$ Wochen. Vor Therapiebeginn lag der durchschnittliche Visus bei $56,3 \pm 14,3$ Buchstaben. Innerhalb der ersten zweieinhalb Monate kam es zu einem Anstieg des Visus auf $61,7 \pm 14,9$ Buchstaben ($+ 4,1 \pm 11,8$ Buchstaben), nach zwölf Monaten lag dieser bei $58,5 \pm 17,8$ Buchstaben ($+ 1,6 \pm 15,6$ Buchstaben) und nach 24 Monaten bei $53,3 \pm 19,3$ Buchstaben ($- 2,4 \pm 17,4$ Buchstaben). Am Ende der Beobachtungsstudie konnte bei 52,7 % eine Visusverbesserung ($+ \geq 0$ Buchstaben), bei 28,8 % eine Stabilisierung (< 15 Buchstaben) und bei 18,5 % eine Visusverschlechterung ($- \geq 15$ Buchstaben) erzielt werden.

Bei der COMPASS-Studie (Wolf und Kampik 2014) aus dem Jahr 2014 wurde 0,5 mg Ranibizumab intravitreal injiziert. Diese zeigte, dass nach den initialen drei intravitrealen Injektionen über die zwölfmonatige Beobachtungsphase lediglich 1,5 weitere Injektionen durchgeführt wurden. Innerhalb der drei ersten Injektionen kam es ebenfalls zu einer Visusverbesserung, welche bis zum Monat fünf anhielt. Der Visus verbesserte sich im Vergleich zur Baseline (0,201 Zeilen im logMAR) um 0,018 Zeilen im logMAR im Monat vier. Diese Verbesserung konnte im weiteren Behandlungsverlauf nicht erhalten werden, sodass sich der Visus nach 15 Monaten im Vergleich zur Baseline um 0,009 Zeilen im logMAR verschlechterte. Eine Visusverbesserung (> 0 Linien) lag bei 40,5 %, eine Stabilisierung bei 35 % und eine Visusverschlechterung (< 0 Linien) lag bei 24,5 % der Patienten vor.

Zu den neuesten *Real-Life*-Studien zählen die AURA- (Holz et al. 2015) und die OCEAN-Studie (Ziemssen et al. 2016b). Die AURA-Studiengruppe untersuchte Patienten, welche zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.08.2009 eine intravitreale Injektion mit Ranibizumab im o. g. PRN-Schema begonnen haben. Die Nachbeobachtung erfolgte über zwei Jahre bis zum 31.08.2011. Insgesamt wurden 420 Patienten in Deutschland eingeschlossen. Es zeigte sich wie bereits in den vorher genannten Studien ein Anstieg des Visus innerhalb der ersten drei Injektionen. Innerhalb des ersten Nachbeobachtungsjahrs kam es zu einer Visusverbesserung von $1,1 \pm 15,7$ Buchstaben und im zweiten Nachbeobachtungsjahr lediglich zu einer Visusveränderung von $- 0,8 \pm 17,2$ Buchstaben. Die Anzahl der Injektionen betrug im ersten Jahr $4,3 \pm 1,9$ Injektion und im zweiten Jahr $1,3 \pm 2,2$ Injektionen. Die Kontrolluntersuchungen erfolgten in einem unregelmäßigen Abstand von $47,7 \pm 36,7$ Tagen. In den Zwischenergebnissen der OCEAN-Studie bestand ein Zeitraum von der ersten Untersuchung bis zur ersten Injektion von $20 \pm 18,5$ Tagen. In der TWIN-Studie (Souied et al. 2015) wurden ebenfalls *Real-Life*-Daten von zwölf Monaten Injektion mit Ranibizumab bei 881 Patienten von 2010 bis 2011 aufgearbeitet. Der Visus lag zu Studienbeginn bei $56,8 \pm$

18 Buchstaben und veränderte sich nach drei Monaten um $+ 5,2 \pm 12,4$ Buchstaben und am Ende der Beobachtung um $+ 4,3 \pm 15,4$ Buchstaben. Innerhalb der Beobachtungszeit erhielten die Patienten im Durchschnitt $5,6 \pm 2,3$ Injektionen.

In einer Beobachtungsstudie von Trainee et al. (2019) wurde die Injektion von Aflibercept in einem T&E-Schema über vier Jahre beobachtet. Anfänglich erhielten die Patienten drei Injektionen in monatlichem Abstand und im Anschluss Injektionen über mindestens zwölf Monate dem T&E-Schema entsprechend. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 2,9 Jahre. Von den 231 eingeschlossenen Patienten erreichten 62 Patienten (27 %) eine Nachbeobachtungszeit von \geq vier Jahren. Der mittlere bestkorrigierte Visus begann bei 59,8 Buchstaben, stieg auf 65,8 Buchstaben (+ 6 Buchstaben) nach den ersten drei Injektionen und lag nach zwölf Monaten bei 65,5 Buchstaben (+ 5,7 Buchstaben). Nach vier Jahren Therapie verbesserte sich der bestkorrigierte Visus im Vergleich zu den Ausgangswerten jedoch nicht signifikant auf 63,4 Buchstaben (+ 3,4 Buchstaben). Im ersten Jahr erfolgten $7,7 (\pm 1,2)$ Injektionen und $4,4 (\pm 1,6)$ Kontrollen. In den darauffolgenden Jahren waren jeweils $4,4 (\pm 1,9)$ Injektionen und $4,3 (\pm 1,3)$ Kontrollen notwendig.

In einer 24 Monate andauernden Studie wollten Framme et al. (2018) die Effektivität einer intravitrealen Injektion von Aflibercept im klinischen Alltag überprüfen. 848 Patienten wurden eingeschlossen und es wurden Untergruppen von unbehandelten und vorbehandelten Patienten erstellt. Des Weiteren sollten Patienten, die dem Injektionsschema entsprechende Injektionen (alle zwei Monate nach drei anfänglichen Injektionen in monatlichem Abstand) erhalten haben und solche, die vom Schema abweichend behandelt wurden, verglichen werden. Nach zwölf Monaten veränderte sich der Visus in der Gruppe der unbehandelten Patienten um $+ 5,3 \pm 17,4$ Buchstaben und in der vorbehandelten Gruppe um $- 0,1 \pm 15,6$ Buchstaben und insgesamt um $+ 2,9 \pm 16,8$ Buchstaben. Bei regelmäßiger Injektion ließ sich eine Visusveränderung von $+ 6,1 \pm 15,6$ Buchstaben und bei unregelmäßiger Injektion von $+ 1,5 \pm 17,1$ Buchstaben erzielen.

Zusätzlich existieren Beobachtungsstudien, welche die Wirkungen eines Medikamentenwechsels beschreiben. Waizel et al. (2017) beschreiben die strukturellen Veränderungen und die Visusänderung anhand von Patienten, welche initial mit Bevacizumab (96 Patienten) behandelt wurden und anschließend auf eine intravitreale Injektion von Aflibercept (58 Patienten) oder Ranibizumab (38 Patienten) gewechselt sind. Hierbei konnte gezeigt werden, dass durch einen Wechsel in beiden Gruppen eine Abnahme der Netzhautdicke, jedoch keine signifikante Visusveränderung resultierte. Eine weitere Studie untersuchte 22 Patienten, welche nach mindestens sechs Injektionen eine Resistenz gegenüber Bevacizumab oder Ranibizumab entwickelten und daraufhin zur Aflibercept-Injektion wechselten. Auch hier zeigte sich eine Verbesserung der zentralen Netzhautdicke und keine signifikante Verbesserung des bestkorrigierten Visus (Topal et al. 2017).

1.3 Zielsetzung

Für die Behandlung der neovaskulären Verlaufsform der AMD besteht eine hoch effektive Behandlung. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien konnten in den Beobachtungsstudien allerdings nicht erreicht werden. Ursachen dafür können in dem verwendeten Medikament, im Behandlungsschema oder auch in der Mitarbeit der Betroffenen liegen. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, die in der Routinebehandlung der intravitrealen Injektion gesammelten Daten an der Augenklinik der UMG zu analysieren, mit vorhandenen Daten aus vergleichbaren Studien vergleichen und die Behandlungsqualität an der Augenklinik der UMG zu überprüfen.

2 Material und Methoden

2.1 IVI-Manager

Im Jahr 2012 wurde an der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen die Dokumentations-Software IVI-Manager entwickelt und eingeführt. Seitdem wurden darin alle Daten der Injektionspatienten unterschiedlichster Indikationen eingetragen.

Die Software dient dazu, alle wichtigen Daten und Formulare an einem Ort zu sammeln und somit eine Kontrolle und Auswertung der erfolgten Injektionen zu ermöglichen und die Dokumentationslast verringern.

2.2 Datenerfassung

Im ersten Schritt wurde aus dem IVI-Manager der Augenklinik der UMG ein Patientenkollektiv extrahiert, welches zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.11.2013 erstmals aufgrund einer CNV im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration (ICD 10 H 35.3) eine IVOM erhalten hat. Ziel war es, ein repräsentatives Kollektiv mit einer mindestens zwölfmonatigen Behandlungs-/Beobachtungsdauer zu erfassen. Zusätzlich zu den Patienten, mit der o. g. Diagnose, wurden die Akten mit den Diagnosen diabetisches Makulaödem, zentraler Venenverschluss und Venenastverschluss gesichtet sowie die fehlenden Daten in den IVI-Manager eingetragen.

Für die altersabhängige Makuladegeneration wurden mehrere Parameter ausgewertet. Hierbei handelte es sich um Patienten-ID, Patientennummer, Geschlecht, Nachname, Vorname, Geburtsdatum, OP-Seite, erste Injektion, letzte Injektion, Alter des Patienten, betroffene Seite, verwendetes Medikament, Therapiewechsler, Zeit von der Antragsstellung bis zur Injektion, Zeitpunkt der Antragsstellung, Zeitpunkt der Injektion, Anzahl der Injektionen (beantragte und durchgeführte), Anzahl der Patienten, die innerhalb von vier Wochen +/- eine Woche die Injektion wie geplant erhalten haben, Sehschärfe vor erster Injektion, Visus im Verlauf und Visus des Partnerauges im Verlauf.

Morphologische Parameter konnten in die Analyse der Daten nicht einfließen, da diese zu der Zeit nicht im IVI-Manager eingetragen und gespeichert wurden. Um die bisherigen Einträge im IVI-Manager zu verifizieren, wurden die Daten dieses Patientenkollektivs im IVI-Manager mit den Daten aus den Patientenakten abgeglichen. Die Visusdaten, welche teilweise in der Hochschulambulanz im Rahmen der intravitrealen Injektion noch handschriftlich notiert waren, wurden daraufhin manuell in den IVI-Manager eingegeben und der Datensatz entsprechend erweitert. Die Vollständigkeit der Daten im IVI-Manager wurde mit allen Daten in der Patientenakte verglichen.

Nach der Aktenrecherche konnten die Parameter, insofern sie dokumentiert waren, retrospektiv aus dem IVI-Manager entnommen werden.

Der Datensatz beinhaltete, welche Patienten ihre erste Injektion (sowohl Studienneuge als auch Partnerauge) im Zeitraum des 01.01.2013 bis 01.11.2013 erhalten haben und bis zum 01.11.2014 nachverfolgt wurden. Aus diesem Datensatz wurden alle Patienten herausgefiltert, welche innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten Injektion und spätestens bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes mittels einer Injektion oder einer Visuskontrolle nachbeobachtet wurden. Abschließend erfolgte eine Einteilung in Studienneuge und Partnerauge, da bei einigen Patienten beide Augen von einer AMD betroffen waren und eine Injektion erhielten. Als Studienneuge wurde das Auge definiert, welches im Beobachtungszeitraum (01.01.2013 bis 01.11.2014) die meisten Injektionen erhalten hat. Bei gleicher Injektionszahl beider Augen zählte der längere Abstand zwischen erster und letzter Injektion. Nach Filterung bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich für die AMD ein Patientenkollektiv von 69 Patienten, die den genannten Kriterien entsprachen.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Sebastian Pfeiffer aus dem Studienzentrum der Universitätsmedizin Göttingen.

Zur statistischen Auswertung wurden die Patientendaten in die SAS-Software 9.3 eingelesen. Aus diesen wurde über das Modul DATA-STEPS der Software ein Übersichtsdatensatz erstellt, welcher als Basis für weitere Datensätze diente. Nachdem diese weiteren Datensätze erstellt wurden, erfolgte die deskriptive Auswertung mithilfe des PROC-STEPS der Software.

Das Protokoll wurde von der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen in Januar 2015 genehmigt und trägt die Antragsnummer: 19/12/14.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 351 Datensätze ermittelt, welche zwischen dem 01.01.2013 und dem 01.11.2013 zum ersten Mal eine intravitreale Injektion bei einer der o. g. Diagnosen erhalten haben. Hiervon fielen 189 Datensätze auf die Diagnose der altersabhängigen Makuladegeneration. Es konnte nicht das vollständige Patientenkollektiv bearbeitet werden, da 15 Akten nicht auffindbar waren. Darüber hinaus enthielt die Liste einen Testpatienten, dessen Daten exkludiert wurden. Nach Abschluss der Aktenrecherche wurden die Patientendaten von 173 Patienten analysiert. Davon hatten 69 Patienten (40 %) einen Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten.

Bei diesen 69 Patienten wurden innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten Injektion 161 Anträge für weitere Injektionen gestellt. Über den gesamten Beobachtungszeitraum (1.1.13 bis 1.11.14) betrug die Anzahl der Anträge 215.

3.1 Allgemeine Daten

Bei Erstantragsstellung betrug das Alter der 69 Patienten aus der Kohorte im Median 75,72 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 7,45$ Jahren. Von den 69 Patienten waren 42 (60,9 %) Frauen und 27 (39,1 %) Männer (Tabelle 6).

Tabelle 6: Patientenkollektiv, 1. Antrag

Parameter	Ergebnisse
Patientenalter (Jahre im Median/Standardabweichung)	75,72 \pm 7,45
Männliche Patienten n (%)	27 (39,1 %)
Weibliche Patienten n (%)	42 (60,9 %)

3.2 Visusverlauf über zwölf Monate

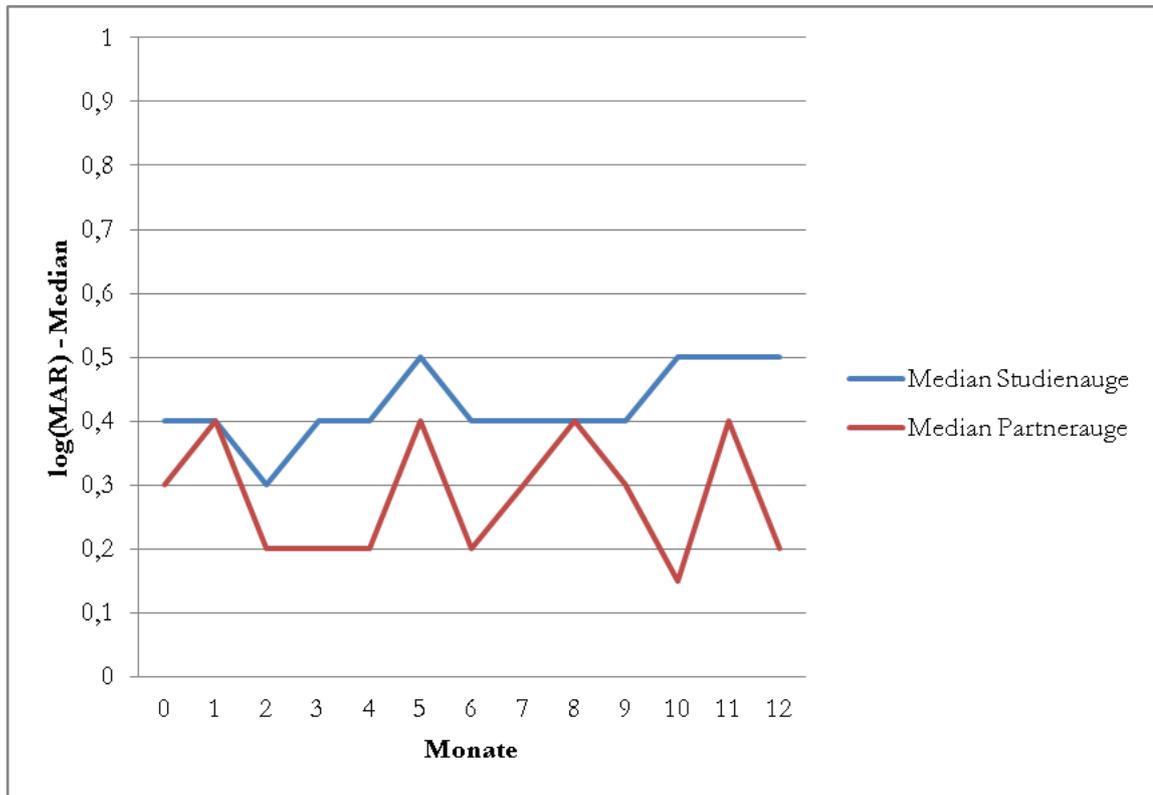


Abbildung 11: Sehschärfe im Verlauf, Studienauge und Partnerauge Zwölf Monate nach ersten Injektion, Angaben in logMAR, das bedeutet bessere Sehschärfenwerte bei geringeren Werten auf der y-Achse

Tabelle 7: Monatlicher Sehverlauf am Studienauge

Monat	N	p-Wert
1	50	0,0028
2	57	0,0099
3	31	0,0095
4	39	0,0026
5	33	0,1530
6	40	0,7903
7	34	0,8071
8	31	0,3918
9	34	0,5922
10	30	0,0857
11	34	0,1851

Monat	N	p-Wert
12	36	0,3905

Signifikante Ergebnisse fett markiert

Tabelle 8: Monatlicher Sehverlauf am Partnerauge

Monat	N	p-Wert
1	43	0,9115
2	45	0,5538
3	28	0,7888
4	33	0,8842
5	26	0,1548
6	28	0,8648
7	20	0,7951
8	20	0,3187
9	21	0,2885
10	11	0,4099
11	18	0,3966
12	19	0,4930

Bei der Sehschärfe des Studienauges und des Partnerauges zeigt sich bei der Betrachtung über zwölf Monate nach der jeweils ersten Injektion des Studienauges ein wellenförmiger Verlauf. Der Visus, welcher vor der ersten Injektion gemessen wurde, ist mit Monat null bezeichnet (Abbildung 11). Er betrug im Median am Studienauge 0,4 und am Partnerauge 0,3 in der logMAR Skala. Ein Wert von 0,0 bezeichnet in der logMAR Skala ein volles Sehvermögen. Im Gegensatz dazu bezeichnet 1,0 auf der logMAR Skala einem Sehvermögen von 0,1. Bis zum Monat vier kommt es am Studienauge zu einer signifikanten Verbesserung der Sehschärfe. Der Median des Studienauges aller Patienten fiel nach zwölf Monaten auf logMAR 0,5 (p-Wert 0,3905) und der des Partnerauges stieg auf logMAR 0,2 (p-Wert 0,4930) an. Der beste Medianwert des Studienauges betrug 0,3 und der schlechteste Median 0,5. Bei den Partneraugen war 0,15 der beste und 0,4 der schlechteste Medianwert.

Tabelle 9: Vergleich erster und letzter gemessener Visuswert – Studienauge

	Verbesserung mindestens logMAR \pm 0,2			
Studienauge, erste Diagnose	Verschlechterung	Unverändert	Verbesserung	Total
AMD	21 (31 %)	31 (46 %)	16 (24 %)	68 (100 %)

Tabelle 10: Vergleich erster und letzter Visuswert – Partnerauge

	Verbesserung mindestens logMAR \pm 0,2			
Partnerauge, erste Diagnose	Verschlechterung	Unverändert	Verbesserung	Total
AMD	9 (23 %)	23 (59 %)	7 (18 %)	39 (100 %)

Tabelle 9 und Tabelle 10 vergleichen den Visus des Studienauges und Partnerauges vor Therapieeinleitung mit dem Visuswert zwölf Monate nach Therapieeinleitung. Als Ausgangswert wurde der Visuswert gewertet, der direkt vor der ersten Injektion dokumentiert wurde. Entsprechend wurde als Vergleichswert der Visus gezählt, welcher am nächsten am Zeitpunkt zwölf Monate nach der ersten Injektion liegt. Für einen Patienten war am Studienauge kein Vergleich möglich. Bei Betrachtung des Partnerauges wurden dieselben Messzeitpunkte des Studienauges gewählt, sodass einige Werte fehlen, da nicht immer alle Werte für beide Augen ermittelt wurden.

Bei Betrachtung des Studienauges zeigt sich, dass bei 47 Patienten (69 %) ein Visuserhalt und/oder eine Visusverbesserung erzielt werden konnte. Bei 31 % der Patienten kam es zu Einbußen der Sehschärfe von mehr als zwei Zeilen (logMAR + 0,2). Dasselbe gilt für das Partnerauge. Hierbei kam es bei 30 Patienten (77 %) zu einem Visuserhalt und/oder einer Visusverbesserung. Bei neun Patienten (23 %) kam es zu einem Abfallen der Sehschärfe von mindestens zwei Zeilen.

3.3 Anzahl der Injektionen über zwölf Monate

S1 steht für eine Injektion am Studienauge, S2 demzufolge für zwei Injektionen am Studienauge. 14 Mal wurde innerhalb desselben Monats eine zweite Injektion am Studienauge verabreicht.

Tabelle 11: Anzahl der durchgeführten Injektionen, zwölf Monate nach ersten Injektion

Injektionszahl	Monat													Total
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
S1 (Studienauge eine Injektion)	69	50	56	16	11	20	29	28	21	20	19	23	23	384
S2 (Studienauge zwei Injektionen)	0	0	2	0	0	1	2	2	1	0	3	1	2	14
P1 (Partnerauge eine Injektion)	0	7	7	4	3	3	2	4	4	5	6	3	3	51
P2 (Partnerauge zwei Injektionen)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
Total	69	57	65	20	14	24	33	34	26	27	27	27	28	451

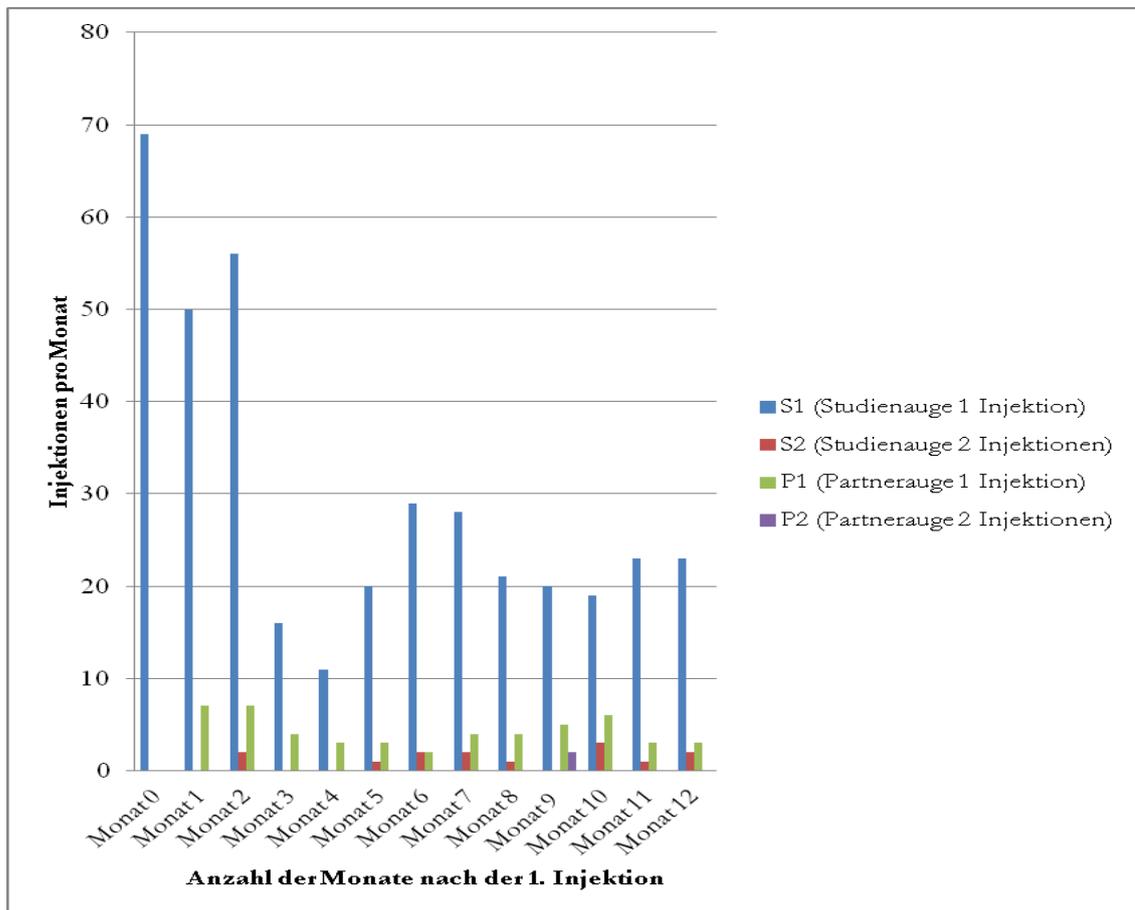


Abbildung 12: Anzahl der Injektionen pro Monat bis zwölf Monate nach der ersten Injektion

Tabelle 11 zeigt, dass über einen Zeitraum von zwölf Monaten nach der ersten Injektion des Studienauges (69 Patienten in Monat null) insgesamt 329 Injektionen am Studienauge erfolgt sind (S1 + S2 ohne Monat null).

Die Partneraugen der Patienten haben über denselben Zeitraum 53 Injektionen erhalten (P1 + P2 ohne Monat null). P1 steht simultan für eine Injektion am Partnerauge und P2 für zwei Injektionen am Partnerauge. Hierbei wurde zwei Mal eine zweite Injektion innerhalb desselben Monats durchgeführt.

Betrachtet man alle am Studienauge durchgeführten Injektionen, so ergibt sich eine Anzahl von 398 Injektionen. Teilt man diese Anzahl an Injektionen durch die Anzahl an Patienten, so wurden über einen Zeitraum von zwölf Monaten im Mittel 5,8 Injektionen pro Patienten durchgeführt. Bei dem Partnerauge kommt man auf 0,8 Injektionen pro Patienten pro zwölf Monate.

3.4 Anzahl der beantragten Injektionen pro Injektionsserie

Betrachtet man alle 215 Anträge, die über den gesamten Beobachtungszeitraum gestellt wurden, so wurden mit 70 % am häufigsten drei Injektionen im Rahmen einer Injektionsserie beantragt (Tabelle 12). Es gab jedoch auch Fälle, in denen mehr (1 %) oder weniger (29 %) Injektionen innerhalb einer Injektionsserie beantragt wurden.

Tabelle 12: Anzahl der Injektionen innerhalb eines Zyklus, alle Anträge im Beobachtungszeitraum des Studienauges + gesamter Beobachtungszeitraum

Eine Injektion/ Zyklus	Zwei Injektionen / Zyklus	Drei Injektionen / Zyklus	Vier Injektionen / Zyklus	Fünf Injektionen / Zyklus	Total
24 (11 %)	39 (18 %)	151 (70 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	215 (100 %)

3.5 Anzahl beantragter vs. durchgeführter Injektionen

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden 170 der 215 Anträge wie beantragt umgesetzt (79 %). Im Rahmen von 4 % der Anträge wurden mehr und bei 17 % der Anträge wurden weniger Injektionen als beantragt verabreicht (Tabelle 13).

Tabelle 13: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführte Injektionen (alle Anträge im Beobachtungszeitraum des Studienauges + gesamter Beobachtungszeitraum)

Diagnose (Antrag)	Wie beantragt	Mehr als beantragt	Weniger als beantragt	Total
AMD	170 (79 %)	8 (4 %)	37 (17 %)	215 (100 %)

Falls der Antrag zu einem späten Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum gestellt wurde, ist es möglich, dass der letzte beantragte Zyklus bei Datenbankschluss noch nicht abgeschlossen

war. Betrachtet man nach dem 01.11.2014 durchgeführte Injektionen mit, so kann man feststellen, ob Injektionen aus den Anträgen vollständig durchgeführt wurden (Tabelle 14). Zusammengefasst zeigt sich, dass die über den gesamten Beobachtungszeitraum gestellten Anträge in 87 % wie beantragt durchgeführt wurden.

Tabelle 14: Anzahl beantragter Injektionen vs. durchgeführte Injektionen (alle Anträge im Beobachtungszeitraum des Studienauges + gesamter Beobachtungszeitraum + X)

Diagnose (Antrag)	Wie beantragt	Mehr als beantragt	Weniger als beantragt	Total
AMD	186 (87 %)	10 (5 %)	19 (9 %)	215 (100 %)

3.6 Zeitraum von Antragsstellung bis zur Injektion

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden 215 Anträge gestellt, wobei die beantragte Injektionszahl zwischen eins und drei lag. Es vergingen im Median ebenfalls 17 Tage von Antragsstellung bis zur Injektion, die Standardabweichung betrug $\pm 22,9$ Tage (Tabelle 15).

Tabelle 15: Tage von Antragsstellung bis Injektion, gesamter Beobachtungszeitraum

Diagnose	N	Mean	STD	Median	Mean (95 % LCL)	Mean (95 % UCL)
AMD	215	22,60	22,99	17,00	19,50	25,69

3.7 Betroffene Seite

Über den gesamten Beobachtungszeitraum waren 30 Patienten ausschließlich rechts, 22 Patienten ausschließlich links betroffen. Auch hier war bei 17 (25 %) Patienten eine beidseitige Augenbeteiligung angegeben (Tabelle 16).

Tabelle 16: Betroffene Seite, gesamter Beobachtungszeitraum

Diagnose	Rechts	Links	Beide	Gesamt
AMD	30 (44 %)	22 (32 %)	17 (25 %)	69 (100 %)

3.8 Medikamente

Im ersten Antrag des Studienauges wurden 34 Mal (50 %) Ranibizumab, 22 Mal (32 %) Bevacizumab und 13 Mal (19 %) Aflibercept beantragt (Tabelle 17).

Bezogen auf alle 215 Anträge im gesamten Beobachtungszeitraum wurde 68 Mal (32 %) Ranibizumab, 62 Mal (29 %) Bevacizumab und 85 Mal (40 %) Aflibercept beantragt. Die

Zulassung für Aflibercept besteht seit dem Jahr 2012 in der Europäischen Union, nachdem es 2011 schon in den USA zugelassen wurde (Tabelle 18).

Tabelle 17: Verwendetes Medikament (erster Antrag des Studienauges)

Diagnose	Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept	Total
AMD	34 (50 %)	22 (32 %)	13 (19 %)	69 (100 %)

Tabelle 18: Verwendetes Medikament (gesamter Beobachtungszeitraum)

Diagnose	Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept	Total
AMD	68 (32 %)	62 (29 %)	85 (40 %)	215 (100 %)

Von den 69 Patienten haben, innerhalb eines Zeitraumes von zwölf Monaten nach der ersten Injektion des Studienauges, 21 Patienten das Medikament gewechselt (sog. Switching). Das entspricht 30 %.

Tabelle 19: Unterschiedliche OP-Medikamente (= Switcher) des Studienauges, innerhalb von zwölf Monaten nach ersten Injektion

Diagnose (Studienauge, erster Antrag)	Switcher	Non-Switcher	Total
AMD	21 (30 %)	48 (70 %)	69 (100 %)

4 Diskussion

Die Ergebnisanalyse einer intravitrealen Injektionsbehandlung bei Patienten mit einer chorioidalen Neovaskularisation infolge einer altersabhängigen Makuladegeneration standen im Zentrum des Interesses bei der vorliegenden Arbeit. Diese retrospektiven Analysen trugen wesentlich zu einer Verbesserung der Abläufe und damit auch zu den erzielten Ergebnissen bei. Dank der klinikinternen Injektionssoftware IVI-Manger wurde es möglich, standardisierte Abfragen zu generieren und mit den Daten aus der Literatur zu vergleichen.

Die Konsequenzen aus den hier ermittelten Ergebnissen haben sich unmittelbar in der Prozessoptimierung niedergeschlagen und führten vor allem dazu, dass der Behandlungsbeginn schneller initiiert wurde. Damit hat die vorliegende Arbeit zu einer optimierten Patientenbetreuung beigetragen und die zugrundeliegenden Prozesse verbessert. Deshalb sind auch Ergebnisse begrüßenswert, die qualitativ nicht das angestrebte Niveau erreichen, weil sie die Schwachstellen im Behandlungsalgorithmus aufzeigen.

4.1 Visus

Die Sehstärke wurde als primärer Endpunkt der Studie gewählt, obwohl sie einen psychophysischen Parameter darstellt, der Schwankungen unterworfen ist. Die Sehschärfe bleibt für die Betroffenen trotzdem die wichtigste Kenngröße einer Behandlung. Über einen Zeitraum von zwölf Monaten verschlechterte sich die Sehschärfe um fünf Buchstaben, beziehungsweise eine Zeile auf der logMAR-Skala (von 0,4 auf 0,5 logMAR, p-Wert 0,3905). Der Visus des Partnerauges verbesserte sich im gleichen Zeitraum um 0,1 Zeilen auf der logMAR-Skala (von 0,3 auf 0,2 logMAR, p-Wert 0,4930). Am Studienauge kam es bis Monat vier zu einer signifikanten Verbesserung des Visus. In anderen *Real-Life*-Studien (AURA, COMPASS, WAVE) konnte in der Anfangsphase bis Monat drei nach Abschluss der ersten drei Injektionen ebenfalls eine Visusverbesserung beobachtet werden, welche sich jedoch nicht bis zum Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraums aufrechterhalten ließ (Holz et al. 2015; Wolf und Kampik 2014; Finger et al. 2013).

Hingegen wurde in den Zulassungsstudien für Ranibizumab MARINA (Rosenfeld et al. 2006) und ANCHOR (Brown et al. 2006) eine Visusverbesserung und eine Stabilisierung über zwölf Monate beschrieben. Dies konnte ebenfalls in der VIEW 1 und 2-Studie festgestellt werden (Heier et al. 2012). Die HARBOR-Studie (Busbee et al. 2013) und PrONTO-Studie (Fung et al. 2007) konnten mit einem abweichenden Injektionsschema ebenfalls eine Visusverbesserung und Stabilisierung über ein Jahr erreichen. Es scheint in einem prospektiven Kontext mit strenger Patientenkontrolle demnach möglich zu sein, die Sehschärfe bei AMD-Patienten auch zu stabilisieren.

Dem gegenüber stehen die Daten aus Phase-IV-Studien oder auch aus retrospektiv gewonnenen Datensätzen, wie zum Beispiel in unserer Studie. Dieses Phänomen ist spätestens seit der europäischen AURA-Studie (Holz et al. 2015) bekannt, in der die unterschiedlichen Ergebnisse der Länder mit den nationalen Kontrollvorgaben erklärt wurde. Auch die in Deutschland durchgeführte umfangreiche OCEAN-Studie (Ziemssen et al. 2016b) zeigte eher enttäuschende Ergebnisse, die mit den Resultaten der Phase-III-Studien nicht ansatzweise zu vergleichen waren. Die Gründe für die deutlich schlechtere Therapieadhärenz lassen sich aus den Studiendaten nicht erklären. Da die Sehschärfenergebnisse eindeutig mit der verabreichten Injektionszahl korrelieren, besteht der Verdacht, dass im deutschen Gesundheitswesen die damals kostenpflichtige OCT-Untersuchung der Haupteinflussfaktor für die schlechteren Ergebnisse sein könnte.

In Tabelle 9 und Tabelle 10 wird die Visusveränderung vom ersten bis zum letzten gemessenen Visuswert aufgezeigt. Definitionsgemäß spricht man von einer signifikanten Visusänderung, wenn ein Unterschied von 15 Buchstaben (drei Zeilen im logarithmischen System) erreicht wird, da dies einer Halbierung beziehungsweise Verdopplung des Sehwinkels entspricht. Im klinischen Alltag und auch in klinischen Studien mit einem kleineren Kollektiv haben sich aber auch bereits zwei Zeilen Visusänderung als spürbar und relevant erwiesen (Koch et al. 2012). Deshalb wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls die zwei-Zeilen-Grenze verwendet.

Bei 46 % unserer Patienten kam es am Studienauge zu einem Visuserhalt (Visusänderung innerhalb ± 2 Zeilen), bei 24 % zu einer Visusverbesserung und bei 31 % zu einem Sehverlust. In der COMPASS-Studie (Wolf und Kampik 2014) waren 35 % stabil, 40,5 % der Patienten verbesserten sich um mindestens zwei Zeilen und bei 24,5 % wurde eine Verschlechterung beobachtet. In den Phase-III-Studien ANCHOR und MARINA hatten circa 95 % eine stabile Sehschärfe und in 30 bis 40 % kam es zu einem Visusgewinn. In der VIEW 1- und VIEW 2-Studie wurde in der Applikationsgruppe von 2 mg Aflibercept alle vier Wochen eine Stabilisierung der Sehschärfe in 95,1 % und 94,5 % und eine Visusverbesserung in 37,5 % und 29,4 % erreicht. Allerdings wurde die oben erwähnte Grenze von 15 Buchstaben (drei Zeilen) gewählt, was die hohe Zahl an Patienten mit stabiler Sehschärfe erklären kann. Insgesamt bleiben die Daten unserer Studie etwas hinter den Daten aus der Literatur zurück, auch wenn die Unterschiede gerade bei den *Real-Life*-Daten gering sind. Um die Ergebnisse zu interpretieren, müssen zunächst die weiteren Parameter diskutiert werden.

4.2 Inzidenz, Prävalenz

Das mittlere Alter der 69 Patienten unserer repräsentativen Kohorte betrug zum Zeitpunkt der ersten Antragsstellung im Mittel 75,9 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 7,5$ Jahren und im Median 75,7 Jahre (Tabelle 6).

In der Literatur finden sich bezüglich Prävalenz und Inzidenz für die exsudative AMD leicht differierende Angaben. Als Beispiel für die Prävalenz sind hier zwei Studien zu nennen. Die *European-Eye-Study* (EUREYE) ist eine im Jahr 2006 veröffentlichte Studie. Ihr Ziel war es, die Prävalenz der AMD in einem zufällig ausgewählten Personenkollektiv jenseits des 65. Lebensjahres zu bestimmen. Die 4753 Patienten wurden in sieben europäischen Ländern rekrutiert (Norwegen, Estland, UK, Frankreich, Italien, Griechenland, Spanien). Die Prävalenz für die nAMD betrug 2,3 % (95 %ige Konfidenzintervall 1,7 bis 2,9 %) (Augood CA et al. 2006). Im Jahr 2016 wurde eine Zwischenanalyse der in Deutschland stattfindenden OCEAN-Studie veröffentlicht. Diese wertete die Daten von 2658 bis dahin behandlungsnaiven Patienten mit neovaskulärer AMD über 24 Monate aus, die als erste Behandlung Ranibizumab erhalten haben. In der OCEAN-Studie wurde die Prävalenz der neovaskulären AMD in der Altersgruppe der 55- bis 64-Jährigen mit 0,2 % und in der Gruppe der > 85-Jährigen mit > 13 % angegeben, was den altersabhängigen Aspekt dieser Erkrankung untermauert (Ziemssen et al. 2016b). Zudem zeigte sich innerhalb der Studie ein Frauenanteil von 60 %.

Daten für die Inzidenz können zum Beispiel aus der *Beaver-Dam-Eye-Studie* und aus der *Blue-Mountains-Eye-Studie* entnommen werden. Die *Beaver-Dam-Eye-Studie* untersuchte über einen Zeitraum von 15 Jahren Personen im Alter von 43 bis 86 Jahren. Zu Studienbeginn gaben Klein et al. (1992) für die 4926 Personen große Kohorte eine Prävalenz für die exsudative Form der AMD in der Altersgruppe der 43- bis 54-Jährigen mit 0,1 % und für die > 75-Jährigen mit 5,2 % an. Fünf Jahre später bestand die Kohorte aus 3684 Personen bei denen die Inzidenz 0 % vs. 1,8 % betrug (Klein et al. 1997). Zehn Jahre später waren 2764 Personen in die Studie eingeschlossen mit einer Inzidenz von 0 % vs. 4,1 % (Klein et al. 2002). Der letzte Teil der Studie gab die kumulative Inzidenz über 15 Jahre für die exsudative AMD mit 0,4 % vs. 4,4 % (Klein et al. 2007) an. Rudnicka et al. (2015) veröffentlichte 2015 eine Studie in der die Inzidenz der AMD bei weißen US-Amerikanern > 50 Jahre anhand der Prävalenz geschätzt werden sollte. Die Inzidenz für die nAMD in der Altersgruppe der > 65-Jährigen betrug 3,9 per 1000 (95 %iges Konfidenzintervall 2,7 bis 5,5) und in der Gruppe der > 80-Jährigen betrug sie 9,9 per 1000 (95 %iges Konfidenzintervall 6,8 bis 10,4).

Durch die Angabe der Prävalenz und Inzidenz lässt sich unterstreichen, dass es sich bei der Erkrankung um einen altersabhängigen, degenerativen Prozess handelt. Aufgrund der zunehmenden Häufigkeit der AMD im Alter ist das mediane Alter unseres Patientenkollektiv von 75,7 Jahren repräsentativ für diese Erkrankung.

In unserem Kollektiv waren über 60 % der Betroffenen weiblich (60,9 % weiblich vs. 39,1 % männlich). Rudnicka et al. (2015) stellte eine um 38 % erhöhte Inzidenz der späten AMD und auch der neovaskulären Form bei Frauen fest. Eine so deutliche Geschlechterverteilung ließ sich in anderen Studien bislang nicht belegen. Die *Beaver-Dam-Eye-Studie* (Klein et al. 1992) und die *Blue-Mountains-Eye-Studie* (Mitchell et al. 1995) konnten lediglich

ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für die späte AMD bei Frauen feststellen. Die *Beaver-Dam-Eye*-Studie zeigte jedoch für Frauen > 75 Jahre ein signifikant höheres Risiko der exsudativen AMD als für Männer (6,7 vs. 2,6 %). Das erhöhte Risiko ließ sich wiederum nicht in der Rotterdam-Studie darstellen (Vingerling et al. 1995b).

Die Daten der statistischen Ämter des Bundes und der Länder vom 31.12.2014 geben wieder, dass der Anteil der Frauen > 75 Jahre an der Bevölkerung zu diesem Zeitpunkt bei 60,7 % und der Anteil der Männer > 75 Jahre an der Bevölkerung bei 39,3 % lag. Auch für die Altersgruppen der 65- bis 74-Jährigen und der 60- bis 64-Jährigen bestand ein höherer Anteil an Frauen mit 52,7 % und 51,4 %. In den darunterliegenden Altersgruppen ist die Geschlechterverteilung annähernd identisch und zeigt nur leichte Unterschiede (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2014). Die höhere Lebenserwartung von Frauen kann somit teilweise den größeren Frauenanteil bei dieser altersabhängigen Erkrankung erklären. Ziemssen et al. (2016b) beobachteten zudem, dass Frauen häufiger zum Arzt gehen. Dies sind zwei Ursachen, welche den erhöhten Frauenanteil in unserer und auch in einigen anderen Studien erklären könnten. Somit lässt sich das weibliche Geschlecht alleine nicht als Risikofaktor für die nAMD deuten, sondern kann auch als Ausdruck einer unterschiedlichen Compliance gewertet werden.

4.3 Anzahl der Injektionen

Von den 215 Anträgen, die über den gesamten Beobachtungszeitraum gestellt wurden, wurden in 70 % der Fälle drei Injektionen innerhalb einer Injektionsserie beantragt. Es gab jedoch auch Patienten, für die eine (11 %), zwei (18 %) oder fünf (1 %) Injektionen innerhalb einer Injektionsserie beantragt wurden. Anhand dieser Daten zeigt sich, dass im Untersuchungszeitraum unserer Studie in einigen Fällen weniger als drei Injektionen (in 29 % erfolgten lediglich eine oder zwei Injektionen) innerhalb einer Injektionsserie beantragt wurden.

Innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten Injektion erfolgten insgesamt 398 Injektionen am Studienauge (Tabelle 11). Im Durchschnitt lässt sich so eine Injektionszahl von 5,8 Injektionen am Studienauge pro zwölf Monate errechnen.

Im ersten Jahr der Industrie-unabhängigen prospektiven und randomisierten CATT-Studie haben die Patienten im Durchschnitt $6,9 \pm 3,0$ Injektionen Ranibizumab und $7,7 \pm 3,5$ Injektionen Bevacizumab im PRN-Schema erhalten (The CATT Research Group 2011). Im zweiten Jahr erfolgten nur noch fünf Injektionen mit Ranibizumab und 5,8 Injektionen mit Bevacizumab (Martin et al. 2012). Innerhalb der HARBOR-Studie (randomisierte, kontrollierte, klinische Studie, Phase-III-Studie) erhielten die Patienten über einen Behandlungszeitraum von zwölf Monaten im Median 7,7 Injektionen mit 0,5 mg Ranibizumab (Busbee et al. 2013) und in 24 Monaten im Median 14 Injektionen mit 0,5 mg Ranibizumab im PRN-Schema (Ho et al. 2014).

Hjelmqvist et al. (2011) detektierten in ihrer zwölf Monate andauernden sowohl retro-, als auch prospektiven Beobachtungsstudie eine Injektionshäufigkeit mit Ranibizumab von $4,7 \pm 1,6$ Injektionen innerhalb von zwölf Monaten. Hiermit wurde eine Stabilisierung des Visus erreicht. Die Autoren schlussfolgerten, dass davon auszugehen sei, dass mindestens fünf Injektionen innerhalb des ersten Injektionsjahres notwendig seien, um zufriedenstellende Ergebnisse erzielen zu können.

In der AURA-Studie (retrospektive Studie) zeigten sich in der deutschen Studienpopulation Injektionshäufigkeiten von $4,3 \pm 1,9$ im ersten Jahr und $1,3 \pm 2,2$ im zweiten Jahr, was im Vergleich zu anderen europäischen Ländern zu schlechteren Ergebnissen führte. Zudem wurde herausgearbeitet, dass ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der IVOMs und dem erreichten Visus besteht. Im ersten Jahr der Studie führten mehr als sieben Injektionen bei 62,5 %, fünf bis sieben Injektionen bei 44,7 % und weniger als fünf Injektionen bei 44,9 % zu einer Verbesserung der Sehkraft (> 0 Buchstaben). Im Mittel bedeutet dies für die deutsche Kohorte eine Visusverbesserung von ≥ 2 Zeilen bei 22 % der beobachteten Patienten (Ziemssen et al. 2016b), was unserem Ergebnis entspricht, obwohl wir mehr Injektionen appliziert haben.

In der prospektiven, nicht-interventionellen COMPASS-Studie erhielten die Studienteilnehmer innerhalb von 15 Monaten im Durchschnitt 4,5 Injektionen. Nach den ersten drei Injektionen im monatlichen Abstand seien innerhalb der darauffolgenden zwölf Monate 1,5 Injektionen durch zusätzliche Injektionen erfolgt (Wolf und Kampik 2014).

Die WAVE-Studie (nicht-interventionelle Studie) konnte eine durchschnittliche Injektionshäufigkeit von 4,3 Injektionen ermitteln, wovon 2,9 Injektionen innerhalb der ersten drei Monate und 1,4 Injektionen in der darauffolgenden Phase erfolgt sind. Innerhalb der Studienzeit konnte durch diese Anzahl an Injektionen eine Visusstabilisierung, eine Minimierung der zentralen Retinadicke und eine stabile Lebensqualität erreicht werden (Finger et al. 2013). Im Gegensatz dazu konnte in der PrONTO-Studie (klinische Phase-III-Studie) mit durchschnittlich 5,6 Injektionen die initial erreichte Visusverbesserung bis zum Endpunkt nach einem Jahr erhalten bleiben (Fung et al. 2007).

Mit diesen Daten wird deutlich, dass in, meist retrospektiven, *Real-Life*-Studien seltener Injektionen durchgeführt werden, als in klinischen Zulassungsstudien. Die Konsequenz sind Visusergebnisse, die hinter den Erwartungen zurückbleiben.

Vergleicht man nun unsere Injektionszahlen mit den bisher publizierten *Real-Life*-Studien, so erreichten wir eine eher überdurchschnittliche Injektionszahl. Trotzdem kam es zu einem Visusverlust. Es können keine sicheren Gründe dafür benannt werden, die wahrscheinlichsten Parameter sind die verhältnismäßig kleine Stichprobe bei sehr variablen Krankheitsverläufen. Trotzdem kann positiv festgehalten werden, dass es mit dem Göttinger Behandlungsschema möglich war, eine relativ hohe Anzahl an Injektionen zu verabreichen. Das kann bei allen unklaren Einflussfaktoren als erfreuliche Information festgehalten werden.

4.4 Verzögerung durch Antragsstellung

In unserer Analyse vergingen vom Zeitpunkt des Antragsstellung bis zur Injektion im Median 17 Tage (Tabelle 15).

In der OCEAN-Studie (Ziemssen et al. 2016b) betrug die Wartezeit von der ersten Vorstellung bis zur ersten Injektion deutschlandweit durchschnittlich $20 \pm 18,5$ Tage, in der Subgruppenanalyse lagen die Werte für Niedersachsen bei 18,7 Tagen. In unserer Studie liegen wir damit etwas unterhalb dieser Grenze, was zunächst beruhigend ist. Die Antragsstellung erfolgt gemeinsam mit der Indikationsstellung durch die behandelnden Ärzte und Ärztinnen der UMG. Die Vorstellung in der Augenklinik der UMG erfolgt in der Regel mit einer Überweisung eines Facharztes für Augenheilkunde. Somit ist anzunehmen, dass tatsächlich noch mehr Zeit vergangen sein könnte, als in unserer Studie angegeben.

Lim JH et al. (2012) ermittelten in ihrer Studie, dass eine Verzögerung von ersten Symptomen einer neovaskulären AMD bis zur ersten Injektion eine signifikante Auswirkung auf eine Sehschärfeentwicklung hat. Die Autoren gehen davon aus, dass eine Verzögerung von unter sieben Wochen die Wahrscheinlichkeit erhöhe, eine Visusverbesserung erzielen zu können. Eine Verzögerung von mehr als 21 Wochen wurde in der Studie mit einem fünf-fach erhöhten Risiko für eine Visusverschlechterung beschrieben.

In den kontrollierten Zulassungsstudien ANCHOR (Brown et al. 2006; Brown et al. 2009) und MARINA (Rosenfeld et al. 2006) für Ranibizumab und auch den VIEW-Studien für Aflibercept (Heier et al. 2012) konnten mittels eines monatlichen Injektionschemas über zwölf und 24 Monate eine Visusverbesserung erzielt werden. In der Vergleichsstudie IVAN (randomisierte Studie) von Ranibizumab und Bevacizumab zeigte sich über zwölf und 24 Monate weder eine Über- noch eine Unterlegenheit eines PRN-Schemas gegenüber monatlichen Injektionen (IVAN Study Investigators et al. 2012; Chakravarthy et al. 2013). Ebenfalls Fung et al. (2007) und Lalwani et al. (2009) zeigten in ihrer PrONTO-Studie (prospektive, nichtrandomisierte, klinische Studie, Phase-III-Studie), dass mit einem Injektionschema, welches sich nach OCT-Kontrollen richtet, eine Visusveränderung, die mit den Zulassungsstudien vergleichbar sind, erreicht werden konnte. Hierdurch kam es zu einer Minimierung der Injektionshäufigkeit auf durchschnittlich 5,6 Injektionen. Aufgrund dieser Studienlage empfehlen Brown und Regillo (2007) eine Kombination aus Untersuchung durch einen Augenfacharzt und eine OCT-Kontrolle, falls ein monatliches Injektionschema nicht umsetzbar ist. Kommt es also, wie in unserer Studie gezeigt, zu einer Verzögerung von Antragsstellung bis zur Injektion, so kann dem empfohlenen Schema nicht entsprochen werden. Als Folge ist von einem schlechteren Ergebnis in der Visusentwicklung auszugehen, als wenn nach dem empfohlenen Schema vorgegangen worden wäre.

In Tabelle 13 und Tabelle 14 wird dargestellt, wie viele der Anträge wie beantragt durchgeführt wurden. Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden bei 19 der insgesamt 215 gestellten Anträge weniger Injektionen durchgeführt, als beantragt (Tabelle 14). Die Injektionen an der UMG erfolgten während des Studienzeitraums nach dem PRN-Schema, sodass anfangs drei Injektionen in monatlichem Abstand verabreicht wurden. Hiernach vereinbarte man eine monatliche OCT-Kontrolle, bei der die Aktivität der Läsion beurteilt wurde. Bei einer inaktiven Läsion oder bei Befunden, bei denen weitere Injektionen keine weitere Verbesserung des Visus erwarten lassen, sah man von weiteren Injektionen ab. Falls ein Befund als aktive Läsion identifiziert wurde, empfahl man erneut drei Injektionen. Bei den 19 Anträgen (9 %), bei denen weniger Injektionen als beantragt durchgeführt wurden, bestand ein behandlungsbedürftiger Befund. Es lässt sich nur mutmaßen, was die Gründe gewesen sein könnten, da im Rahmen unserer Studie hierfür keine Ursachen dokumentiert wurden. Am wahrscheinlichsten erscheint uns, dass die Patienten nicht zur vereinbarten Injektion erschienen sind.

Im Rahmen der AURA-Studie wurden Gründe für Abbrüche der Beobachtung oder der Therapie angegeben. Als Ursachen für einen Abbruch der Beobachtung wurden ein Wechsel des behandelnden Arztes, die Entziehung der Zustimmung zur Studienteilnahme, fehlende Nachuntersuchungen, andere nicht definierte Gründe oder fehlende Angaben genannt. Zu einem Abbruch der Therapie kam es aufgrund von Krankheitsstabilisierung, Fibrose/Atrophie/Narbenbildung, erfolgloser Behandlung, Patientenentscheidung, Problemen wegen Kosten/Erstattung, unerwünschte Ereignisse am Auge oder andere nicht dokumentierte Gründe (Ziemssen et al. 2016b). Anhand der AURA-Studie lässt sich somit erkennen, dass es sowohl seitens der Patienten, als auch der behandelnden Ärzte einen Anlass für einen Therapieabbruch geben kann.

In unserem Kollektiv wurden die Ursachen einer Behandlungsverzögerung nicht erfasst, weil sie im IVI-Manager nicht dokumentiert waren.

4.5 Betroffene Seite, Einseitigkeit, Beidseitigkeit

In Tabelle 16 wird dargestellt, dass es im Laufe der Behandlung zu einer beidseitigen Beteiligung der Augen kommen kann. Über den gesamten Beobachtungszeitraum traf dies bei 25 % der 69 Patienten zu. Dieses Phänomen ließ sich bereits in der *Age-Related Research Eye Disease Study* (AREDS) feststellen. Die *Age-Related Eye Disease Study Research Group* führte eine aus mehreren Teilen bestehende Studie durch. Im Report No.19 aus dem Jahr 2005 ging es um Risikofaktoren für die Inzidenz einer fortgeschrittenen (=späten) AMD. Zum Studienbeginn hatten 788 der 4757 teilnehmenden Patienten (16,6 %) an einem Auge eine späte AMD, hiervon hatten 714 Patienten eine nAMD. Im Verlauf wurde eine Folgeuntersuchung im Median nach 6,3 Jahren durchgeführt und aus dieser Gruppe entwickelten 278 Patienten (35,3 %) am Partnerauge ebenfalls eine nAMD (AREDS Research Group 2005). Ein Patient mit einer initial einseitigen AMD hat somit ein erhöhtes Risiko auf dem

anderen Auge ebenfalls eine AMD zu entwickeln. Aus diesem Grund sind vor allem bei diesen Patienten regelmäßige ophthalmologische Verlaufskontrollen nötig.

4.6 Verwendete Medikamente

Unsere 69 Patienten wurden in absteigender Reihenfolge mit Ranibizumab, Bevacizumab und Aflibercept behandelt (Tabelle 17). In Zulassungsstudien und *Real-Life*-Studien konnten die Wirksamkeit und Sicherheit von Ranibizumab bestätigt werden. Aus diesem Grund ist es als Lucentis[®] seit 2007 durch die Firma Novartis für die Indikation der exsudativen AMD zugelassen. Das bei uns zweitrangig verwendete Bevacizumab wird im Rahmen der IVOM im *Off-Label*-Bereich verwendet. Auch hier konnten in Studien gute und gleichwertige Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu Ranibizumab erzielt werden (z. B. IVAN-Studie Chakravarthy et al. 2013; CATT-Studie Martin et al. 2012). Aflibercept (als Eyelea[®]) ist das zuletzt zugelassene Medikament (Firma Bayer). Die Zulassung besteht seit 2012, was den selteneren Einsatz des Medikaments zu Beginn unserer Studie erklären könnte. In der Zulassungsstudien für Aflibercept (VIEW1 und VIEW2) konnte gezeigt werden, dass Aflibercept nach drei Eingangsinjektionen in monatlichem Abstand mit einer anschließenden Injektion alle zwei Monate in Wirksamkeit und Sicherheit Ranibizumab ebenbürtig ist (Heier et al. 2012). Eine weitere Studie untersuchte die Ergebnisse mit Aflibercept im klinischen Alltag, nachdem es mindestens über ein Jahr angewendet wurde. Hierbei konnte nach einem Jahr eine Visusverbesserung im Mittel um + 5,1 Buchstaben erreicht werden, in der VIEW Studie kam es zu einer Verbesserung von im Mittel + 8,4 Buchstaben (Talks et al. 2016). Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurde an erster Stelle Aflibercept, vor Ranibizumab und Bevacizumab verwendet (Tabelle 18). Wurde Ranibizumab zu Studienbeginn am häufigsten verwendet, so benutzte man zuletzt am häufigsten Aflibercept. Es existieren Studien, welche den Wechsel von Ranibizumab zu Aflibercept, vor allem bei geringem Ansprechen der Patienten auf die vorherige Therapie, untersuchen. Diese offenbarten, dass der Medikamentenwechsel einen Einfluss auf anatomische Aspekte, wie einen Abfall der zentralen Netzhautdicke, jedoch keinen Einfluss auf den Visus hat (Lim et al. 2017; Topal et al. 2017; Waizel et al. 2017). Der *Off-Label-Use* des Bevacizumab stützt sich lediglich auf die vorhandenen Studien, welche Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments bestätigt haben.

4.7 Limitationen

Bei der von uns durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse. Bei der anfänglichen Aktenrecherche fiel auf, dass aufgrund einer uneinheitlichen Dokumentation teilweise Daten unzureichend notiert wurden oder Akten gefehlt haben.

Dies hatte zur Folge, dass unsere Studie mit 69 Patienten eine recht kleine Kohorte umfasst. Hierdurch kann die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt sein. Die Studie sollte

jedoch vor allem zur Analyse der betriebsinternen Ist-Situation dienen, um daraus gegebenenfalls Verbesserungsmöglichkeiten ableiten zu können.

Innerhalb unserer Studie wurde betrachtet, welche Adhärenz bei Therapienotwendigkeit bestand. Einige andere Studien haben zusätzlich noch analysiert wie häufig und in welchen Abständen die Patienten zur Kontrolle erschienen sind. Dies wäre ein weiterer Punkt, welcher die Compliance von Seiten des Patienten widerspiegelt. Zu mangelnder Compliance, sei es nun in Bezug auf das Nichterscheinen zu einem Kontrolltermin oder zu einem Injektionstermin, wurden keine Ursachen notiert.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde untersucht, welche Ergebnisse Patienten erwarten können, die an der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen aufgrund einer altersabhängigen Makuladegeneration mit einer intravitrealen Injektionstherapie behandelt wurden. Es handelte sich demnach um eine sogenannte *Real-Life*-Analyse. Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen, wurde ein Zeitraum von zwölf Monaten gewählt. Die damals übliche Therapiestrategie bestand in einem blockweisen *Pro-re-nata*-Schema, also wurde nach dem Grundprinzip einer Behandlung nur bei aktivem Rezidiv therapiert.

Aus einem Kontingent von 351 Datensätzen konnten 69 Patienten identifiziert werden, auf welche die Einschlusskriterien zutrafen. Insgesamt wurden 5,8 Injektionen in zwölf Monaten verabreicht, was zum damaligen Zeitpunkt im Literaturvergleich über den Ergebnissen der meisten retrospektiven Analysen lag. Die Sehschärfe verbessert sich bei 31 % und entsprach damit der aktuellen Literatur. Eine Stabilisierung der Sehschärfe wurde in 24 % der behandelten Patienten beschrieben, eine Verschlechterung in 44 %. Im Vergleich mit der Literatur sind diese Werte in Richtung schlechterer Visuswerte verschoben, was wir mit den unterschiedlichen Einschlusskriterien im Vergleich zu den Zulassungsstudien erklären. Keine der bisher durchgeführten Phase-IV-Studien konnte an die Ergebnisse der Zulassungsstudien heranreichen. Im Verlauf von zwölf Monaten musste am Studienauge über alle Patienten eine Visusverschlechterung um 0,1 Zeilen auf der logMAR-Skala verzeichnet werden. Da in anderen *Real-Life*-Studien die Sehschärfe im Verlauf deutlich mehr abnahm, können die hier dargestellten Ergebnisse allerdings auch den natürlichen Verlauf der degenerativen Erkrankung darstellen. Es kann aber auch nicht ausgeschlossen werden, dass bei noch häufigerer Injektionsbehandlung eine weitere Verbesserung möglich gewesen wäre. Auffallend war die für das damalige Verfahren der Antragsstellung verzögerte Injektionszeit bis zur ersten Spritze. Über den gesamten Beobachtungszeitraum betrug der Zeitraum von Antragsstellung bis zur ersten Injektion im Median 17 Tage. Von den Anträgen wurden 87 % wie beantragt durchgesetzt und 70 % der Behandlungen enthielten drei Injektionen. Als Konsequenz aus den erhobenen Daten wurde in der Augenklinik das Verfahren zur ersten Injektion beschleunigt.

Die an der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen favorisierte blockweise Injektionsstrategie führt zu einer zufriedenstellenden Zahl an Injektionen, die nach bisherigen Erkenntnissen den entscheidenden Faktor für eine Stabilisierung der Sehschärfe darstellt. Deshalb wurde die blockweise Injektionsstrategie auch beibehalten, als die verpflichtende Antragsstellung abgeschafft wurde. Diese Daten wurden in der hier vorgelegten Analyse aber nicht erfasst, weil die Antragspflicht erst 2015 aufgehoben wurde.

6 Literaturverzeichnis

- Abraham P, Yue H, Wilson L (2010): Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 2. *Am J Ophthalmol* 150, 315–324
- Age-Related Eye Disease Study Research Group (2005): A simplified severity scale for age-related macular degeneration: Areds report no. 18. *Arch Ophthalmol* 123, 1570–1574
- Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV (2002): A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 134, 411–431
- Augood CA, Vingerling JR, de Jong PM (2006): Prevalence of age-related maculopathy in older europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 124, 529–535
- Bayer AG: Eylea ® 40 mg/ml, Fachinformation, Leverkusen, Stand November 2012
- Berenberg TL, Metelitsina TI, Madow B, Dai Y, Ying GS, DuPont JC, Grunwald L, Brucker AJ, Grunwald JE (2012): The association between drusen extent and foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Retina* 32, 25–31
- Bourne RRA, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, Parodi MB, Pesudovs K, Price H, White RA et al. (2014): Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in eastern and central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol* 98, 629–638
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S (2006): Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355, 1432–1444
- Brown DM, Regillo CD (2007): Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: Applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol* 144, 627–637
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T (2009): Ranibizumab versus Verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* 116, 57–65
- Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, Rubio RG, Lai P (2013): Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 120, 1046–1056
- Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PTVM, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vingerling JR et al. (2007): Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology* 114, 1157–1163
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC, IVAN study investigators (2013): Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 382, 1258–1267

- Chong EWT, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH (2007): Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 335, 755
- Ciulla TA, Harris A, Kagemann L, Danis RP, Pratt LM, Chung HS, Weinberger D, Garzosi HJ (2002): Choroidal perfusion perturbations in non-neovascular age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 86, 209–213
- Delcourt C, Diaz J, Ponton-Sanchez A, Papoz L, for the POLA Study Group (1998): Smoking and age-related macular degeneration: The POLA Study. *Arch Ophthalmol* 116, 1031–1035
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (2014): Die Anti-VEGF-Therapie bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Therapeutische Strategien. Stellungnahme Stand November 2014. http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Anti-VEGF-Therapie_bei_der_neovask_Therapeut_Strategie.pdf; abgerufen am 31.10.2020
- Ding X, Patel M, Chan CC (2009): Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 28, 1–18
- Feltgen N, Hoerauf H (2011): Diagnostik und Therapie der altersbedingten Makuladegeneration. *Z Allg Med* 87, 36–42
- Finger RP, Wiedemann P, Blumhagen F, Pohl K, Holz FG (2013): Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE Study – A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 91, 540–546
- Framme C, Eter N, Hamacher T, Hasanbasic Z, Jochmann C, Johnson KT, Kahl M, Sachs H, Schilling H, Thelen U et al. (2018): Aflibercept for patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in Germany: Twelve-month outcomes of PERSEUS. *Ophthalmol Retina* 2, 539–549
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn Jr HW, Esquiabro M (2007): An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 143, 566–583
- Group A-REDSR (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, 533–539
- Group TCR (2011): Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 364, 1897–1908
- Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, et al. (2012): Intravitreal Aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119, 2537–2548

- Hjelmqvist L, Lindberg C, Kanulf P, Dahlgren H, Johansson I, Siewert A (2011): One-year outcomes using Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Results of a prospective and retrospective observational multicentre study. *J Ophthalmol* 2011, 405724
- Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, Rubio RG, 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, 2181–2192
- Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, 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, 663–671
- Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, Hoyng CB, Hykin P, Staurenghi G, Heldner S, et al. (2015): Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 99, 220–226
- Holz FG, Sadda SR, Busbee B, Chew EY, Mitchell P, Tufail A, Brittain C, Ferrara D, Gray S, Honigberg L, et al. (2018): Efficacy and safety of Lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: CHROMA and SPECTRI phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol* 136, 666–677
- Howard KP, Klein BEK, Lee KE, Klein R (2014): Measures of body shape and adiposity as related to incidence of age-related eye diseases: Observations from the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55, 2592–2598
- IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, Reeves BC (2012): Ranibizumab versus Bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 119, 1399–1411
- Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Kifley A, Wang JJ (2015): The incidence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 122, 2482–2489
- Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, Dawber TR (1977): The Framingham Eye Study. Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart Study. *Am J Epidemiol* 106, 33–41
- Khanifar AA, Koreishi AF, Izatt JA, Toth CA (2008): Drusen ultrastructure imaging with spectral domain optical coherence tomography in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 115, 1883–1890
- Klaver CW, Wolfs RW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PM (1998a): Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 116, 653–658
- Klaver CW, Wolfs RW, Assink JM, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PM (1998b): Genetic risk of age-related maculopathy: Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 116, 1646–1651

- Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BEK, Hubbard L (1991): The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology* 98, 1128–1134
- Klein R, Klein BEK, Linton KLP (1992): Prevalence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99, 933–943
- Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM (1997): The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 104, 7–21
- Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Cruickshanks KJ (1998): The relationship of ocular factors to the incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 116, 506–513
- Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Meuer SM, Huang G-H (2002): Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 109, 1767–1779
- Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE (2007): Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 114, 253–262
- Koch KR, Muether PS, Hermann MM, Hoerster R, Kirchhof B, Fauser S (2012): Subjective perception versus objective outcome after intravitreal Ranibizumab for exudative AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250, 201–209
- Lafaut BA, Bartz-Schmidt KU, Broecke CV, Aisenbrey S, Laey JJD, Heimann K (2000): Clinicopathological correlation in exudative age related macular degeneration: histological differentiation between classic and occult choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 84, 239–243
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn Jr HW, Esquiabro M (2009): A variable-dosing regimen with intravitreal Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 148, 43–58
- Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, Chauhan DS, Baird PN, Robman LD, Hageman G, Guymer RH (2012): Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 153, 678–686
- Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY (2012): Age-related macular degeneration. *Lancet* 379, 1728–1738
- Lim RHF, Gupta B, Simcock P (2017): Intravitreal Aflibercept in neovascular age-related macular degeneration previously treated with Ranibizumab. *Int J Ophthalmol* 10, 423–426
- Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL (2012): Ranibizumab and Bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results. *Ophthalmology* 119, 1388–1398
- Meyers SM, Greene T, Gutman FA (1995): A twin study of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 120, 757–766

- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS (2005): Systemic Bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: Twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 112, 1035–1047
- Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ (1995): Prevalence of age-related maculopathy in Australia: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 102, 1450–1460
- Mitchell P, Smith W, Wang JJ (1998): Iris color, skin sun sensitivity, and age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 105, 1359–1363
- Muether PS, Hoerster R, Hermann MM, Kirchhof B, Fauser S (2013): Long-term effects of Ranibizumab treatment delay in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251, 453–458
- Novartis AG: Lucentis ® 10mg/ml, Fachinformation, Basel, Stand September 2014
- Owen CG, Fletcher AE, Donoghue M, Rudnicka AR (2003): How big is the burden of visual loss caused by age related macular degeneration in the United Kingdom? *Br J Ophthalmol* 87, 312–317
- Rakic J-M, Leys A, Brié H, Denhaerynck K, Pacheco C, Vancayzeele S, Hermans C, MacDonald K, Abraham I (2013): Real-world variability in Ranibizumab treatment and associated clinical, quality of life, and safety outcomes over 24 months in patients with neovascular age-related macular degeneration: The HELIOS Study. *Clin Ophthalmol* 7, 1849–1858
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N (2008): Randomized, double-masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 145, 239–248
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP (2004): Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 82, 844–851
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, MARINA Study Group (2006): Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355, 1419–1431
- Rudnicka AR, Kapetanakis VV, Jarrar Z, Wathern AK, Wormald R, Fletcher AE, Cook DG, Owen CG (2015): Incidence of late-stage age-related macular degeneration in american whites: Systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 160, 85–93
- Sandberg MA, Tolentino MJ, Miller S, Berson EL, Gaudio AR (1993): Hyperopia and neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 100, 1009–1013
- Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik J-F, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, Wiedemann P, Simader C, Gekkieva M, Weichselberger A (2011): Efficacy and safety of monthly versus quarterly Ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology* 118, 831–839
- Schrader PDWF (2006): Altersbedingte Makuladegeneration. *Ophthalmologie* 103, 742–748
- Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B (2003): Progression of age-related macular degeneration: Association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 121, 785–792

- Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC (2005): The US twin study of age-related macular degeneration: Relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 123, 321–327
- Shah AR, Del Priore LV (2009): Natural history of predominantly classic, minimally classic, and occult subgroups in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 116, 1901–1907
- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E (1992): Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359, 843–845
- Silvestri G, Johnston PB, Hughes AE (1994): Is genetic predisposition an important risk factor in age-related macular degeneration? *Eye (Lond)* 8, 564–568
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PTVM (2001): Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 108, 697–704
- Souied EH, Oubraham H, Mimoun G, Cohen SY, Quere S, Derveloy A (2015): Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal Ranibizumab in daily clinical practice: The TWIN Study. *Retina* 35, 1743–1749
- Statistische Ämter des Bundes und der Länder, Stand 2014,
<https://www.regionalstatistik.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1608288782574&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-04-02-4&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>, abgerufen am 18.12.2020
- Talks JS, Lotery AJ, Ghanchi F, Sivaprasad S, Johnston RL, Patel N, McKibbin M, Bailey C, Mahmood S, Lobo A, et al. (2016): First-year visual acuity outcomes of providing Aflibercept according to the VIEW study protocol for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 123, 337–343
- Topal T, Kar T, Yıldırım Y, Sağdıç SK, Büyükavşar C, Kaya A, Ayata A, Sönmez M, Ünal MH (2017): Evaluation of Aflibercept treatment responses in eyes with Bevacizumab/Ranibizumab-resistant wet age-related macular degeneration. *Turk J Ophthalmol* 47, 133–137
- Traine PG, Pfister IB, Zandi S, Spindler J, Garweg JG (2019): Long-term outcome of intravitreal Aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration using a „treat-and-extend“ regimen. *Ophthalmol Retina* 3, 393–399
- Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, Jong PTVM de (1995a): Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 142, 404–409
- Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Grobbee DE, Hijmering M, Kramer CFL, de Jong PTVM (1995b): The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 102, 205–210

- Waizel M, Todorova MG, Masyk M, Wolf K, Rickmann A, Helaiwa K, Blanke BR, Szurman P (2017): Switch to Aflibercept or Ranibizumab after initial treatment with Bevacizumab in eyes with neovascular AMD. *BMC Ophthalmol* 17, 79
- Weih LM, VanNewkirk MR, McCarty CA, Taylor HR (2000): Age-specific causes of bilateral visual impairment. *Arch Ophthalmol* 118, 264–269
- Wolf A, Kampik A (2014): Efficacy of treatment with Ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252, 647–655
- Wong T, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrbach K, Probst C, 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, 116–126
- Wu B, Wu H, Liu X, Lin H, Li J (2014): Ranibizumab versus Bevacizumab for ophthalmic diseases related to neovascularisation: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS ONE* 9, e101253
- Ylä-Herttua S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J (2007): Vascular endothelial growth factors. *J Am Coll Cardiol* 49, 1015–1026
- Ziemssen F, Eter N, Fauser S, Bopp S, Radermacher M, Hasanbasic Z, Holz FG, AURA-Studiengruppe (2015): Retrospektive Untersuchung der Anti-VEGF-Behandlungsrealität und Wirksamkeit bei Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration (nAMD) in Deutschland. *Ophthalmologie* 112, 246–254
- Ziemssen F, Bertelmann T, Hufenbach U, Scheffler M, Liakopoulos S, Schmitz-Valckenberg S (2016a): Delayed treatment initiation of more than 2 weeks. Relevance for possible gain of visual acuity after anti-VEGF therapy under real life conditions (interim analysis of the prospective OCEAN Study). *Ophthalmologie* 113, 143–151
- Ziemssen F, Hufenbach U, Wiedon A, Scheffler M, Bertelmann T (2016b): Regionale Unterschiede in der Versorgung von Patienten mit neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration in einer nicht interventionellen Beobachtungsstudie (OCEAN). *Klin Monbl Augenheilkd* 233, 1367–1377

Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Feltgen für die Möglichkeit der Dissertation unter ihm als Doktorvater und die Betreuung währenddessen. Dr. Kulanga ist für die Einführung des IVI-Managers verantwortlich gewesen. Aus diesem Grund ist Dr. Kulanga, welcher nun nicht mehr in Göttingen tätig ist, ebenfalls zu danken. Des Weiteren danke ich auch Prof. Dr. Hoerauf, dem Leiter der Abteilung für Augenheilkunde.

Ein großer Dank geht an Herrn Pfeiffer aus dem Ressort Forschung und Lehre, Referat Klinische Studien Management an der Universitätsmedizin Göttingen für seine Hilfe bei der Auswertung der Ergebnisse und die geduldige Beantwortung aller meiner Fragen.